

SIX ANNÉES
DE DÉPISTAGE ET DE TRAITEMENT
DE LA
MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ

Statistique des cas observés
dans le service du D^r Ed. ROCHET (Hôtel-Dieu de Lyon)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude BERGER

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Interne des Hôpitaux de Lyon

Né le 3 Août 1938, à VINCENNES (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1962

**SIX ANNÉES
DE DÉPISTAGE ET DE TRAITEMENT
DE LA
MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ**

Statistique des cas observés
dans le service du D^r Ed. ROCHET (Hôtel-Dieu de Lyon)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 21 Décembre 1962

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Claude BERGER

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Interne des Hôpitaux de Lyon*

Né le 3 Août 1938, à VINCENNES (Seine)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1962

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseurs	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET.

PROFESSEURS

Physiologie A	MM. HERMANN.	Parasitologie et pathologie exotique	MM. COUDERT.
Clinique urologique	CIBERT.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	MOUNIER-KUHN.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrout).	Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale.	DECHAUME.	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET.	Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN.
Clinique organique et toxicologie	CHAMBON.	Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL.
Clinique chirurgicale B ..	WERTHEIMER.	Cancérologie	DARGENT.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Anatomie	LATARJET.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL.	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique gynécologique ..	POLLOSSON.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Radiologie	PAPILLON.
Médecine du Travail	BOURRET.	Clinique des maladies infectieuses	JEUNE.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Bactériologie	MONNET.
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN.	Physiologie B	CHATONNET.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.	Clinique endocrinologique.	GUINET.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.	Clinique stomatologique ..	FREIDEL.
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantile .	MARION Joseph.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.	Histologie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Physiologie	CIER J.-François.
Technologie pharmaceutique	DORCHE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André.
Chimie organique et toxicologie	PERROT.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Médecine	
Anatomie pathologique	MM. FEROLDI.
Chimie biologique et médicale	CREYSSSEL R.
Anatomie	DUROUX.
Thérapeutique	BRETTE.
Histologie	DUMONT.
Hygiène	THIVOLET.
Parasitologie	GARIN.
Physique	MORET.
Anatomie	MM. BOUCHET.
Anatomie pathologique	TOMMASI.
Hygiène	RIFFAT.
Pathologie expérimentale	JOUVET.
Hématologie	FAVRE-GILLY.
Pharmacie	
Botanique et cryptogamie	MM. ODDOUX.
Chimie analytique	MALLEIN
Chimie biologique	GRAS.
Physique	PEYRIN.

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	MM. PONT.	Dermatologie	MM. COLOMB.
Médecine générale	VIGNON.	Médecine du travail	TOLOT F.
Médecine générale	REVOL.	Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.
Médecine générale	PLAUCHU.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Médecine générale	TRAEGER.	Obstétrique	DUMONT.
Chirurgie générale	MARION P.	Ophthalmologie	BONAMOUR.
Chirurgie générale	MICHAUD.	Urologie	DURAND.
Chirurgie générale	JAUBERT.	Médecine générale	GARDE.
	DE-BEAUJEU.	Médecine générale	PERRIN.
Chirurgie générale	SAUTOT.	Médecine générale	LARBRE.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Médecine générale	MORNEX.
Obstétrique	BURTHIAULT.	Médecine générale	NORMAND.
Oto-Rhino-Laryngologie	GIGNOUX.	Chirurgie générale	MARET.
Pédiatrie	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	DESCOTES.
Médecine générale	DEVIC.	Electro-radiologie	CHASSARD.
Médecine générale	DÉSPIERRES.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Chirurgie générale	DE MOURGUES.	Ophthalmologie	HUGONNIER.
Chirurgie générale	FRANCILLON.	Orthopédie	FAYSSE.
Chirurgie générale	SAUBIER.	Oto-Rhino-Laryngologie	GAILLARD.
Médecine légale	COLIN.	Pneumo-ptisiologie	KALB.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : GUICHARD ; Assesseurs : MM. BERTOYE, REVOL et M. DUMONT.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

Sa vie de travail, de droiture et de dévouement est pour nous un exemple.

Qu'elle reçoive ce témoignage bien modeste de ma tendresse et de ma reconnaissance infinies.

A MA SŒUR

A CHRISTIAN STIVIN

Au nom de notre très vieille amitié.

A Monsieur A. PEISSON

Docteur Es-Sciences

Il nous orienta vers la carrière médicale. Ses conseils nous ont toujours été précieux.

En hommage de sincère et respectueuse affection.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur GUICHARD

Médecin des Hôpitaux

Professeur d'Anatomie pathologique à la Faculté de Médecine de Lyon

Nous sommes particulièrement sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse.

Au cours de deux semestres passés dans son service, d'abord comme stagiaire, puis comme externe, nous avons été vivement séduit par les brillantes qualités de son esprit, l'étendue de ses connaissances et l'originalité toujours logique de ses conceptions. La bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard nous honore. Nous n'avons pas attendu ce jour pour lui témoigner notre admiration et notre respectueuse gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

A Monsieur le Professeur BERTOYE

Médecin des Hôpitaux

Il nous initia à la pédiatrie.

Il a toujours été pour nous un maître plein d'indulgence. Nous sommes heureux de l'avoir aujourd'hui comme juge.

A Monsieur le Professeur Agrégé REVOL

Médecin des Hôpitaux

Nous n'avons pas eu l'honneur d'être son élève. Il a bien voulu s'intéresser à notre travail. Qu'il reçoive ici l'assurance de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé DUMONT

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Il a bien voulu faire partie de notre jury. Nous lui en exprimons notre vive gratitude.

A Monsieur le Docteur ROCHET

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux

Au cours du semestre où nous avons eu l'honneur d'être son interne, il a bien voulu nous confier ce sujet de thèse. Nous espérons ne pas avoir trahi sa pensée.

Il nous a fait découvrir et aimer l'obstétrique. Son solide sens clinique, son humour toujours bienveillant, sa grande bonté envers les malades nous rendent fier d'être l'élève de ce Maître respecté.

A Monsieur le Docteur JOUVENCEAUX

*Chef de Laboratoire du Centre de Transfusion Sanguine de Lyon
Assistant de Biologie des Hôpitaux*

Il nous a guidé continuellement au cours de l'élaboration de cette thèse. Avec une patience inlassable, il a bien voulu nous prodiguer ses conseils et nous faire bénéficier de sa grande expérience.

Nous lui en sommes profondément reconnaissant et l'assurons de notre entier dévouement.

A Monsieur le Professeur Agrégé MATHIEU

Chirurgien des Hôpitaux

Ses qualités d'homme sont à l'égal de celles du chirurgien. Son enseignement nous en a été doublement profitable.

A Monsieur le Docteur OLLAGNIER

Pneumo-Phthisiologue des Hôpitaux

Il sait rendre attrayants les chapitres les plus arides de la Pneumologie. La clarté de son esprit, son dynamisme communicatif, son humour parfois incisif alliés à de grandes qualités humaines nous font aimer ce Maître jeune et attachant.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Externat :

Monsieur le Docteur REBATTU
Monsieur le Docteur GILLY
Monsieur le Professeur BERTOYE

Monsieur le Professeur Agrégé MATHIEU
Monsieur le Professeur Agrégé MICHAUD

Monsieur le Docteur NAUSSAC
Monsieur le Professeur GUICHARD

Internat provisoire :

Monsieur le Docteur ROCHET
Monsieur le Docteur OLLAGNIER

A Monsieur le Médecin-Général BORON

*Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire Desgenettes*

A TOUS NOS MAITRES
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

A NOS CONFERENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MESSIEURS

LACHIEZE-REY, TOURNIAIRE ET CHARRACHON

A NOS CAMARADES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A NOS CAMARADES DE L'EXTERNAT

et en particulier

Jacques DEMANGEAT, Joseph MASBERNAT

et Dino TOMADA

A NOS CAMARADES DE L'INTERNAT

et en particulier

Daniel DARGENT et Roger WOEHRLE

INTRODUCTION

Il est peu de maladies qui aient fait l'objet d'autant de travaux, au cours des vingt dernières années, que la maladie hémolytique du nouveau-né. Son individualisation encore récente, sa pathogénie qui reste partiellement obscure, la gravité de certains de ses aspects cliniques, et surtout les possibilités actuelles de la dépister, d'en établir le pronostic et le traitement, en font un des chapitres les plus passionnants de la pathologie moderne.

Aussi n'aurons-nous pas pour objet, dans ce travail, de la décrire ni de nous engager dans des hypothèses étiologiques, non plus que d'en codifier les conditions thérapeutiques actuellement admises par la plupart des auteurs.

Nous nous sommes choisi comme but d'envisager le retentissement apporté par la meilleure connaissance de cette affection sur la marche générale d'un service obstétrical.

Nous essaierons donc de présenter de la façon la plus schématique possible la totalité des cas observés dans le service du Docteur Rochet depuis 1956, ce qui nous amènera à discuter divers points.

En ce qui concerne le type même de la maladie hémolytique, précisons d'emblée que celle imputable à l'incompatibilité Rh fœto-maternelle, la plus fréquente et la plus grave, constituera pratiquement à elle seule la totalité de notre statistique. Les éléments dont nous disposons ne nous ont pas permis d'envisager une étude comparable de la maladie hémolytique par incompatibilité ABO, pratiquement impossible à dépister de façon systématique au cours de la grossesse, surtout s'il s'agit d'un cas de primo-immunisation, et difficile à affirmer même après l'accouchement.

Des manifestations de l'incompatibilité Rh fœto-maternelle, nous envisagerons successivement les circonstances dans lesquelles elle survient, les modalités et la rentabilité du dépistage systématique tel qu'il est pratiqué dans le service, son intérêt sur le plan pronostic, puis les différents aspects cliniques que nous avons observés, enfin la conduite à tenir devant les différents cas anciennement

ou nouvellement connus, d'abord au cours de la grossesse, puis surtout après l'accouchement, à la période où se posent les problèmes du traitement de l'enfant.

On voit donc que cet exposé se veut essentiellement pratique et qu'il ne considère, en fait, que les problèmes posés quotidiennement à quiconque s'occupe des consultations prénatales et de la surveillance des nouveau-nés atteints dans une maternité de grande ville.

Il nous paraît utile de rappeler que les conditions réalisées dans un grand service obstétrical sont particulièrement favorables à tous les points de vue.

D'une part, le dépistage et le traitement de la maladie y bénéficient de l'appui permanent d'un Centre de Transfusion sanguine permettant à la fois d'obtenir des examens nécessitant des opérateurs spécialisés et d'effectuer des traitements requérant des techniques particulières et un matériel adapté, toutes choses difficilement réalisables dans des maternités éloignées.

D'autre part, le milieu obstétrical seul rend possible la centralisation de tous les éléments qui entrent en jeu pour ce faire, se plaçant ainsi dans de bien meilleures conditions que les services de pédiatrie, lesquels, si compétents soient-ils, voient, en général trop tard, des enfants dont ils n'ont pas suivi la mère.

Enfin, dans une maternité, les enfants sont perdus de vue peu de temps après la naissance. Nous avons essayé de pallier à cet inconvénient par une enquête effectuée par correspondance qui nous a permis d'obtenir des renseignements sur les suites éloignées.

C'est dans ces conditions que nous avons pu rencontrer, en six ans, un nombre de maladies hémolytiques suffisant pour établir la statistique propre du service, statistique que nous allons maintenant présenter en la confrontant avec celle des autres auteurs et en la discutant à tous les stades de la maladie.

OBSERVATIONS

1. Statistiques globales

Au cours de ces six dernières années, très exactement depuis le premier janvier 1956 jusqu'à la fin du mois de février 1962, 8.801 femmes ont accouché dans le service.

Parmi celles-ci, nous avons rencontré 46 cas de maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rh foëto-maternelle.

Par contre, nous avons renoncé à déterminer le nombre exact des cas imputables à une incompatibilité de type ABO. Tout au plus pouvons-nous dire au sujet de celle-ci :

- Qu'elle nous est apparue moins fréquente : mais comment l'affirmer de façon certaine ? Il est probable qu'un bon nombre de cas bénins, n'ayant pas nécessité de traitement, sont restés non diagnostiqués ou n'ont pas été retenus.
- Surtout qu'elle nous est apparue moins grave. Il n'a pas été observé de mort in utero ni de mort-né au cours de cette affection, du moins dans les cas que nous avons pu étiqueter avec certitude maladie hémolytique ABO. Dans 17 cas (contre 25 pour la maladie hémolytique Rh) il a été pratiqué une exsanguino-transfusion. Ce traitement a donné 17 fois des résultats satisfaisants.

Avant d'entrer dans le vif de notre sujet, il nous paraît utile de rappeler en quelques mots la nature même de la maladie hémolytique.

Celle-ci résulte d'un conflit entre l'antigène contenu dans les hématies de l'enfant et l'anticorps correspondant présent dans le plasma de la mère. Ceci explique déjà que le trouble observé consiste en une hémolyse des hématies de l'enfant, qui s'observe donc dans l'immense majorité des cas à deux occasions :

- Les cas les plus souvent rencontrés, et les seuls que nous étudierons en détail, s'observent chez des femmes Rh -

négatif porteuses d'un enfant Rh - positif. Ceci suppose de plus, les anticorps anti - Rh n'étant pas naturels, que la femme soit immunisée contre l'antigène Rhésus, c'est-à-dire qu'elle ait présenté un ou plusieurs contacts avec cet antigène. Ceci n'est possible que dans deux circonstances : la transfusion intempestive de sang Rh - positif (et qui ne doit plus se voir), et surtout la grossesse par l'intermédiaire du placenta.

- Mais la maladie hémolytique peut être aussi le fait d'une incompatibilité fœto-maternelle de type ABO. Celle-ci s'observe surtout chez les femmes du groupe O porteuses d'un enfant A ou B, mais elle peut également se rencontrer chez des femmes A porteuses d'un enfant B ou AB, de même que chez des femmes B porteuses d'un enfant A ou AB.
- Enfin d'autres variétés de maladie hémolytique dues à des incompatibilités fœto-maternelles à des antigènes Rhésus autres que Rh standard, aux antigènes Kell, Duffy, S, etc... ont été signalées : nous n'en avons observé aucun cas.

2. Présentation des observations

Plutôt que de présenter les unes à la suite des autres nos 46 observations de maladie hémolytique Rh, il nous a paru plus clair de les condenser dans un tableau unique.

Mais pour qu'il en soit ainsi, nous avons dû laisser de côté certains renseignements qui nous ont paru, sinon de second plan, du moins d'intérêt statistique moindre.

En ce qui concerne le dépistage, nous ne mentionnerons pas les résultats détaillés des différents examens de laboratoire : Slide-Test, Tube-Test et test de Coombs indirect. Le titre de l'anticorps maternel ne sera cité qu'à la fin de la grossesse.

Nous ne mentionnerons pas non plus le test de Coombs direct pratiqué chez l'enfant à la naissance et trouvé, par définition, toujours positif. Il aurait sans doute été intéressant aussi de suivre la courbe de la bilirubinémie chez le nouveau-né ; nous ne donnons ici que la bilirubine et l'hémoglobine cordonales qui dictent l'indication d'exsanguino-transfusion précoce. Les cas où une exsanguino-

transfusion de drainage a été pratiquée correspondent à ceux dans lesquels une bilirubinémie dangereusement ascendante a été secondairement observée.

Enfin certaines particularités que nous n'avons pu faire figurer dans un tableau qui se doit de rester schématique seront exposés au cours de la discussion.

Nos observations ont été classées chronologiquement. Il nous paraît utile de préciser les dates :

1956	Observations	N° 1 à 7
1957	—	N° 8 à 15
1958	—	N° 16 à 22
1959	—	N° 23 à 26
1960	—	N° 27 à 39
1961	—	N° 40 à 45
1962	—	N° 46

OBS.	ANTEC.			Gr. mère Rh-	Gr. père Rh+	AC. en fin de gross.	A.P.P.	Poids Enfant/ Placenta
	Ind	M.H.						
		Vv	Dcd					
1	2	0	0	A1B		1/4	oui	3050/530
2	3	0	2	A1	0 D/D	1/4	non	4400/1000
3	1	0	0	A1	0 D/D	1/4	oui	1800/450
4	3	0	0	A1		1/512	non	2850/450
5	4	0	0	0		1/32	oui	3300/550
6	3	0	2	A1		1/64	non	2650/800
7	7	0	0	A1		1/4	non	3030/540
8	1	0	0	A1	A1D/d	1/128	non	2900/500
9	0	0	0	A1		1/32	oui	2900/520
10	4	0	0	0		1/8	non	3700/800
11	2	0	3	A1	0 D/D	1/1024	non	260/300
12	2	0	0	A1		1/64	non	2550/550
13	3	0	0	A1	B D/D	1/64	oui	2800/600
14	2	0	0	A2		1/64	oui	3250/650
15	5	0	0	A1B		1/8	oui	3350/650
16	3	1	2	A1	A1D/D	1/32	non	3800/1100
17	2	0	0	A1		1/16	non	2650/700
18	3	0	0	0		1/32	oui	3700/700
19	4	0	0	0	A1D/D	1/128	non	2350/400
20	4	1	0	0		?	non	4150/700
21	0	0	1	A1		?	non	3550/550
22	3	0	0	A2	0 D/D	1/16	non	2700/400
23	0	1	1	A1		1/16	oui	2800/400

Gr. Enf. Rh+	données cordonales		CLINIQUE			E.S.T.		SUITES	
	Bil.	Hb.	D.Ict	Rate	Foie	Pr.	Td.	Imm.	El.
A			2 ^e j.	0	0	0	0	Exc.	
O			1 h.	0	0	1	1	Exc.	Exc.
O	2,5		?	0	0	0	1	Exc.	
A			2 h.	0	0	1	1	Exc.	Exc.
O	2,5		24h.	+	0	0	1	Exc.	Exc.
A1	6		imm.	++	0	1	0	Exc.	
?			0	0	0	0	0	Exc.	
								M.né	
A	3		0	0	0	1	0	Exc.	Exc.
O	1,5		0	0	0	0	0	Exc.	
								F.m.	
A	2,5		0	0	0	0	0	Exc.	
A	5,5		imm.	++	+	1	1	dcd.	
A			3 h.	+	0	0	1	Exc.	Exc.
A	3		3 h.	0	0	0	1	Exc.	
								M.né	
A	2		0	+	0	1	0	Exc.	
O	3,5		0	0	0	1	0	Exc.	
								M.né	
O	1,5		0	0	0	0	0	Exc.	
A			10h.	0	0	1	0	Exc.	Exc.
A			24h.	?	?	1	0	Exc.	Seq.
A	2,6	18,5	0	0	0	0	0	Exc.	

OBS.	ANTEC.			Gr. mère Rh-	Gr. père Rh+	AC. en fin de gross.	A.P.P.	Poids Enfant/ Placenta
	Ind	M. H.						
		Vv	Dcd					
24	5	0	0	A ₁ B		?	non	4250/600
25	3	0	1	A ₁	B D/D	1/64	oui	3950/1150
26	1	0	0	O	O D/d	1/32	oui	3350/490
27	1	1	0	A ₁		1/32	oui	3120/500
28	?	?	?	A ₁	O D/D	1/64	non	2000/400
29	2	0	0	A ₁	O D/D	1/16	non	3750/600
30	0	2	0	A ₁		1/64	oui	2800/450
31	1	0	0	A ₁ B	O	1/16	non	2800/400
32	3	1	3	A ₁	A ₁ D/D	1/64	non	2500/950
33	1	0	0	O		1/64	non	3170/600
34	1	0	0	O	O	1/16	non	2300/400
35	2	0	0	B	O D/D	1/8	non	3280/500
36	1	0	0	A ₁	? D/D	1/512	oui	2900/640
37	3	1	2	A ₁	O D/D	1/16	non	2850/760
38	1	0	0	O		1/32	non	1340/1300
39	2	0	0	A ₁	A ₁	1/128	oui	3380/560
40	1	0	0	A ₁	O D/d	1/16	non	2660/430
41	3	1	4	A ₁	A ₁ D/D	1/64	non	1700/520
42	3	0	0	A ₁	O D/D	1/16	oui	2950/500
43	2	0	4	A ₁	O D/D	1/16	oui	2330/600
44	2	0	0	A ₁	A ₁ D/D	1/128	non	3900/1000
45	6	1	0	A ₁		1/16	non	3750/850
46	3	1	1	A ₁	B D/D	1/16	oui	3100/900

Gr. Enf. Rh+	données cordinales		CLINIQUE			E.S.T.		SUITES	
	Bil.	Hb.	D.Ict	Rate	Foie	Pr.	Td.	Imm.	El.
A			30 h	0	0	0	0	Exc.	
A	9		3 h	0	0	1	0	Exc.	Exc.
O	2	15,2	?	0	0	0	1	Exc.	Exc.
A	5,5	8,2	8 h	++	+++	1	0	Exc.	Exc.
								F.m.	
A			0	0	0	0	0	Exc.	
A	3,25	17,8	3 ^e j.	0	0	0	0	Exc.	Exc.
B	2,15	18,6	0	0	0	0	0	Exc.	
								F.m.	
A	6,5	14,2	imm.	++	+	1	1	Exc.	Exc.
O	2,75		2 ^e j.	0	0	0	2	Exc.	
B	2	18	0	0	0	0	0	Exc.	
O	4	14,2	0	0	0	1	0	dcd.	
A ₁	2,8	13	2 h	+	0	1	0	Exc.	Exc.
								dcd.	
O	4,8	14,8	4 h	+	0	1	0	Exc.	Exc.
A			imm.	0	0	1	0	Exc.	
								M.né	
A	3,5	14,8	20 h	0	0	0	1	Exc.	
								F.m.	
								F.m.	
A	7,1		4 h	0	0	0	2	Exc.	
A	8,5	11,9	1 h	++	++	1	2	Exc.	Exc.

Nous avons utilisé dans ce tableau un certain nombre d'abréviations. Leur signification est la suivante :

OBS :	Observations.
ANTEC :	Antécédents.
IND :	Enfants nés indemnes.
MH :	Enfants nés atteints de la maladie hémolytique.
VV :	Vivants.
dcd :	décédés.
Gr :	Groupe sanguin.
AC :	Titre de l'Anticorps Maternel.
APP :	Accouchement prématuré provoqué.
Bil :	Bilirubine (exprimée en milligrammes).
Hb :	Hémoglobine (exprimée en grammes).
D Ict :	Début de l'ictère.
E.S.T. :	Exsanguino-transfusion.
Pr :	Précocé.
Td :	Tardive.
Imm :	Immédiat, Immédiates.
Exc :	Excellentes.
F.m. :	Fœtus macéré.
M. né :	Mort-né.
El :	Eloignées.
Seq :	Séquelles.

Erratum (Tableau page 20). — Dans les antécédents de l'observation N° 30, lire 0 - 2 - 1 et non 0 - 2 - 0.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

En suivant ce tableau de gauche à droite, on voit certains caractères de la maladie apparaître au simple coup d'œil.

On constate d'abord que les accidents ont tendance à se répéter. En particulier nous n'avons jamais rencontré, en cas d'homozygotisme paternel, d'enfants naissant sains lorsque les aînés avaient été atteints.

Nous constatons ensuite la particulière fréquence du groupe A chez la mère (31 fois dont 29 A₁ et 2 A₂), celle plus grande encore de l'homozygotisme chez le mari, la valeur diagnostique infaillible du titrage de l'anticorps maternel en fin de grossesse (que recoupe la positivité constante du test de Coombs direct pratiqué chez l'enfant à la naissance), enfin l'efficacité indiscutable de l'exsanguino-transfusion.

Nous allons maintenant envisager la discussion de nos observations aux différentes phases de la maladie.

LES HYPOTHESES PATHOGENIQUES

Elles nous retiendront peu. Les renseignements que nous avons pu obtenir ne nous ont pas permis de déterminer la fréquence relative des deux mécanismes de l'immunisation.

1. *L'immunisation par injection de sang.*

Nous ne l'avons mise en évidence de façon certaine que chez une primipare qui présenta des anticorps dès le début de sa grossesse. Mais il n'est pas exclu que ce fait ait pu nous échapper dans d'autres cas.

Quoi qu'il en soit, ce mode de sensibilisation est très efficace : Diamond, chez 3.500 blessés de la seconde guerre mondiale ayant reçu du sang sans groupage Rh préalable, montre que la moitié d'entre eux se sont immunisés contre le facteur Rh.

Wiener et Sonn Gordon, puis Waller (1949) considèrent même, sur des données expérimentales, que ce pourcentage est plus élevé.

Allen et Diamond, en 1957, trouvent que 90 % des sujets Rh-négatif sont aptes à s'immuniser. Ils démontrent que l'élément déterminant est la répétition et l'espacement des injections, alors que la quantité injectée de même que la voie d'administration sont relativement sans importance : des injections de 4 cc, et même moins, peuvent amener l'immunisation. Bessis, en 1947, rapporte l'observation d'une femme dont le premier enfant mourut de maladie hémolytique par le seul fait qu'elle avait reçu, 12 ans auparavant, 12 injections intramusculaires de sang maternel pour un eczéma.

Actuellement, et même depuis 1956, date de nos premières observations, le soin apporté aux transfusions iso-Rh tend à faire disparaître ce mode d'immunisation, bien qu'il soit encore probablement souhaitable d'insister, en particulier dans les petites villes ou les campagnes, sur les dangers représentés par des injections de sang Rh-positif à des femmes ou à des petites filles Rh-négatif.

2. *L'Immunisation par la grossesse*

Apparaît donc, au moins dans nos observations, comme le facteur essentiel. Il est cependant difficile d'en apprécier le risque chez une femme Rh-négatif dont le mari est Rh-positif. En effet, les statistiques des services de grandes villes sont faussées par le

fait qu'elles drainent les cas pathologiques de toute une région, celles étendues à toute une région risquent au contraire de négliger les cas bénins et, assez souvent, les cas très graves que traduit la mort in utero.

Ces réserves étant faites, le chiffre généralement admis est de une maladie hémolytique pour 200 naissances. Dans notre statistique, portant sur 8.801 naissances, nous avons observé 46 cas, soit une maladie hémolytique pour 191 naissances.

Si l'on sait par ailleurs qu'un enfant sur 10 naît Rh-positif de mère Rh-négatif, on voit donc qu'un sur 20 seulement de ces enfants est atteint de la maladie hémolytique.

Le groupe sanguin paternel restant le plus souvent inconnu des Services obstétricaux, nous n'avons pu déterminer le nombre de couples incompatibles.

Nous savons par contre que sur ces 8.801 femmes, 1.249 étaient Rhésus-négatif. Nous possédons 1.085 groupages de leurs enfants : 692 sont Rh-positif, 393 Rh-négatif.

Un calcul de probabilité laisse à penser que sur 1.249 femmes, 800 environ vont donner naissance à un enfant Rh-positif. Nous pouvons donc seulement affirmer que sur 1.249 femmes Rh-négatif, il en existe au moins 800 dont l'incompatibilité Rh avec leur mari ne fait pas de doute.

En ne considérant que ces cas, la fréquence des enfants atteints nous apparaît de 1 sur 17 naissances.

Et si l'on tient compte du fait qu'un certain nombre d'enfants est né Rh-négatif de couples incompatibles (en cas d'hétéro-zygotisme paternel) et ne figure pas dans nos chiffres, le chiffre d'un enfant atteint sur 20 enfants naissant de couple incompatible nous paraît donc valable.

Fort intéressantes sont les discussions qui entourent le mécanisme de l'immunisation par la grossesse : diverses hypothèses ont été proposées, évidemment basées sur l'intervention de la barrière placentaire. Nous les rappellerons brièvement :

- Première hypothèse : Le placenta ne peut être franchi par les globules rouges. Von Bolhuis explique dès lors l'immunisation par l'existence de l'antigène Rh non seulement dans les hématies mais aussi dans les tissus et notamment dans le placenta. Mais ceci reste à démontrer et cette hypothèse n'a reçu aucune confirmation.
- Seconde hypothèse : Au cours des derniers mois de la gros-

sesse, et surtout au cours du travail, pourraient se créer des lésions placentaires laissant passer dans la circulation maternelle des quantités variables de sang fœtal.

De fait Chown, en 1954, constate la présence de globules rouges d'origine fœtale dans le sang maternel. Rossier, Lust, Borum, Fadel puis Gunson, Mellone, Schiller et d'autres auteurs fournissent des observations analogues. Mais si le passage de globules rouges du fœtus à la mère a été incontestablement démontré dans quelques grossesses s'accompagnant d'accidents placentaires, cette hypothèse ne rend pas compte du fait qu'une femme immunisée aura tous ses enfants atteints, ni de celui que la maladie hémolytique s'aggrave en règle avec la succession des grossesses.

— Troisième hypothèse : le passage de faibles quantités de sang fœtal dans la circulation de la mère se produit physiologiquement. Hedenstedt et Naeslundt, puis Naeslundt et Nylin démontrent ce fait avec des hématies marquées par P_{32} , Mengert le confirme avec le fer marqué Fe^{59} . Plus récemment, de multiples travaux viennent à l'appui de leurs dires.

Mais si ce passage fœto-maternel s'effectue au cours de toute grossesse, on s'explique mal le fait actuellement démontré que la grossesse immunise avec un risque dix fois moindre que la transfusion de sang Rh-positif.

Ainsi la pathogénie de la maladie hémolytique reste obscure. Néanmoins, deux facteurs jouent un rôle indubitable dans l'apparition de l'immunisation maternelle. Ce sont :

1. *La compatibilité ABO des époux.*

Elle est de façon certaine rencontrée avec une plus grande fréquence chez les parents d'enfants atteints que chez les couples pris au hasard.

Nous n'avons pu personnellement l'établir que dans un petit nombre de cas. En effet, il ne nous a été possible de connaître le groupage du mari que dans 24 cas. Malgré ce chiffre faible, la prédominance de la compatibilité ABO nous est apparue de façon flagrante : sur 24 cas nous l'avons rencontré 21 fois.

Cette fréquence apparaît même de façon plus importante encore si l'on tient compte du fait que les observations N° 2 et 37 d'une part, N° 13, 25 et 46 d'autre part concernent les mêmes femmes vues à des grossesses différentes. De sorte que si l'on considère non plus les cas mais les couples, nous avons rencontré chez 21 couples

20 cas de compatibilité ABO. Sur un grand nombre de couples pris au hasard, le pourcentage est classiquement de 65 % d'ABO compatibles contre 35 % d'incompatibles.

Nous comparons dans le tableau suivant nos chiffres avec ceux de statistiques plus importantes :

	Nombre De Cas	% D/D	% D/d
MURRAY	514	60,7%	39,3%
JOUVENCEAUX	217	60,3%	39,7%
Statistique du Service	18	85,7%	14,3%

Il est à peu près certain que nos pourcentages auraient été moins élevés s'ils avaient porté sur un plus grand nombre de cas. Ils confirment toutefois, un peu trop peut-être, le rôle protecteur indiscutable que l'incompatibilité ABO joue vis-à-vis de l'immunisation.

Chown, effectivement, retrouve des pourcentages inverses chez des couples formés d'un homme Rh-positif et d'une femme Rh-négatif non immunisée malgré plusieurs grossesses. Nous n'avons pu effectuer un tel calcul en milieu obstétrical (toujours en raison du problème du groupage paternel).

Cette compatibilité ABO est retrouvée avec une plus grande fréquence encore entre les mères et les enfants atteints de la maladie hémolytique :

- Jouvenceaux étudie 448 cas et les décompose en 404 enfants compatibles avec leur mère (soit 90,1 %) et 44 enfants incompatibles (soit 9,9 %), alors que sur des enfants pris au hasard, le pourcentage est de 80 % de compatibles contre 20 % d'incompatibles.
- Dans le service, il a été 35 fois possible de comparer le groupe ABO de la mère à celui de l'enfant. Nous trouvons ainsi 34 enfants ABO compatibles avec leur mère (soit 97 %) et un enfant seulement incompatible.

Mais si le rôle protecteur de l'incompatibilité ABO vis-à-vis de l'immunisation anti-Rh apparaît indiscutable, le mécanisme n'en est pas encore très bien connu.

Wiener pense qu'il s'agit d'un phénomène de compétition entre les antigènes A et B et l'antigène Rh, avec comme conséquence une inhibition de ces derniers.

Pour Van Loghem et Spaander, l'incompatibilité ABO serait responsable de fausses-couches précoces avant même que n'apparaisse l'immunisation. Bien que nos recherches en ce sens n'aient pas été systématiques, nous n'avons pas noté une plus grande fréquence d'avortements spontanés chez les femmes présentant cette double incompatibilité vis-à-vis de leur mari.

Mme V... (obs. N^{os} 13, 25, 46) qui est notre seule malade incompatible au point de vue ABO avec son mari, a eu successivement trois enfants indemnes, une fausse-couche à deux mois, puis trois enfants atteints de la maladie hémolytique dont le premier mourut dans un tableau clinique particulièrement grave, précédé d'une souffrance fœtale et accompagné d'un ictère immédiat et intense avec hépato-splénomégalie, malgré deux exsanguino-transfusions (obs. N^o 13).

Plus séduisante apparaît l'explication proposée par Race et Sanger, et par Zuelzer et Kaplan : pour ces auteurs, les globules rouges fœtaux incompatibles sont détruits lors de leur pénétration dans la circulation maternelle et ne peuvent de ce fait entraîner l'immunisation, laquelle suppose une survie assez longue des hématies. Cette hypothèse a été vérifiée expérimentalement par Stern et Davidsohn chez des volontaires.

Malgré tout l'immunisation se rencontre chez des couples ABO incompatibles. Est-elle alors moins grave ? Le cas que nous citons plus haut n'est pas en faveur de cette conception.

2. *Le Génotype du Mari.*

Il a un rôle certain. Parmi les individus Rh-positif pris au hasard, 42,9 % sont homozygotes (D/D) et 57,1 % sont hétérozygotes (D/d).

Toutes les statistiques confirment le fait que l'homozygotisme favorise l'apparition de l'immunisation.

Sur les 21 phénotypes paternels contenus dans nos observations, nous relevons 18 fois la combinaison D/D (homozygote), 3 fois seulement la combinaison D/d (hétérozygote). Dans le cas de ces trois couples, nous n'avons observé qu'un seul enfant

atteint. Si nous avons perdu de vue la première de ces femmes (obs. N° 8), si en ce qui concerne la deuxième (obs. N° 40) il n'y a pas eu de grossesse depuis la naissance de l'enfant atteint, par contre Mme S... (obs. N° 26) est venue accoucher dans le service en février 1962 d'un enfant Rh-négatif donc indemne.

Donc, si la gravité des accidents est la même (mort in utero dans l'observation N° 8), la possibilité de 50 % d'enfants Rh-négatif fait que la fréquence est moindre en cas d'hétérozygotisme du mari.

Le tableau suivant compare nos résultats avec ceux des autres auteurs. Là encore, le petit nombre de nos cas est sans doute responsable de la discordance observée.

	Nombre de Cas	ABO Comp.	ABO Incomp.	Pourcentage	
				Comp.	Incomp.
LEVINE	501	405	96	80,8%	19,2%
JOUVENCEAUX	217	164	53	75,6%	24,4%
Statistique du service	21	20	1	95,2%	4,8%

Quand un enfant reçoit le facteur Rh de son père, que ce dernier soit homo ou hétérozygote, il ne reçoit pas seulement le facteur Rh standard ou D mais un complexe chromosomique qu'on peut préciser et qui est dans la majorité des cas soit CDe, soit cDE. Murray a attiré l'attention sur le fait que la maladie du nouveau-né est plus grave dans le second cas que dans le premier.

Nous possédons trop peu de phénotypes paternels pour vérifier si nos observations confirment ou non ces faits.

3. Le nombre des Grossesses.

Il est bien connu que la maladie hémolytique est rare au cours de la première gestation (moins de 10 %), très fréquente par contre au cours de la deuxième grossesse (environ 40 %). Elle a ensuite de moins en moins de chances d'apparaître : 20 à 25 % chez les femmes attendant leur troisième enfant, de 10 à 15 % chez celles qui attendent le quatrième.

Ces fréquences correspondent à peu près à celles que nous avons observées : en tenant compte du fait que certaines de nos

observations concernent les mêmes parents, nos 46 cas s'appliquent à 36 femmes. Ces observations familiales sont les suivantes :

Mme N... Observations N^{os} 2 et 37
Mme A... Observations N^{os} 6, 16, 32 et 41
Mme M... Observations N^{os} 9, 23 et 30
Mme L... Observations N^{os} 10 et 20
Mme C... Observations N^{os} 11 et 43
Mme V... Observations N^{os} 13, 25 et 46

Par ailleurs, d'un interrogatoire impossible, il résulte que nous ne connaissons pas les antécédents de l'observation N° 28.

Parmi 36 femmes, il nous est apparu que l'immunisation a débuté

dans	3 cas soit	8,4 %	au cours de la 1 ^{re} Grossesse
dans	10 cas soit	28 %	au cours de la 2 ^e Grossesse
dans	8 cas soit	22 %	au cours de la 3 ^e Grossesse
dans	8 cas soit	22 %	au cours de la 4 ^e Grossesse
dans	3 cas soit	8,4 %	au cours de la 5 ^e Grossesse
dans	2 cas soit	5,6 %	au cours de la 6 ^e Grossesse
dans	1 cas soit	2,8 %	au cours de la 7 ^e Grossesse
dans	1 cas soit	2,8 %	au cours de la 8 ^e Grossesse

Le maximum, même sur peu de cas, apparaît bien de façon indiscutable au niveau des deuxième et troisième grossesses : 50 % contre 8,4 % avant et 41,6 % après.

ASPECTS CLINIQUES DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE

Elle est de gravité variable. Mais cette gravité chez une femme immunisée est en règle proportionnelle à la succession des grossesses.

Ainsi l'une de nos malades a présenté d'abord trois accouchements d'enfants indemnes. Elle s'immunisa gravement au cours de la quatrième grossesse et l'enfant ne vécut que quelques minutes. Elle présenta ensuite cinq gestations toutes soldées par des accidents très graves : un seul de ses enfants pu être sauvé par une exsanguino-transfusion précoce (obs. N° 6). Les autres moururent soit in utero (obs. N° 32) soit au cours du travail (obs. N°s 16 et 41). Nous ne possédons pas l'observation du cinquième.

1. *La Mort in utero*

représente l'aspect le plus grave de la maladie. Nous avons observé cet accident cinq fois, soit dans 10,8 % des cas.

Elle survient dans la majorité des cas dans la deuxième moitié de la grossesse, et surtout dans le dernier tiers.

On peut en juger par le poids des fœtus macérés : 2.000 grammes dans l'observation N° 28, 2.500 grammes dans l'observation N° 32, 2.330 grammes dans l'observation N° 43, 3.900 grammes dans l'observation N° 44. Beaucoup plus rarement elle survient au début de la grossesse : il s'agit alors pratiquement toujours d'une femme ayant présenté des accidents sérieux au cours d'une ou plusieurs grossesses antérieures. L'observation N° 11 est celle d'une femme dont trois enfants étaient morts de la maladie hémolytique. Elle accoucha au voisinage du terme d'un fœtus macéré de 260 grammes. Le titrage de l'anticorps montra, avant cet accouchement, un taux de 1/1.024 (le taux le plus haut que nous ayons rencontré).

Le tableau clinique est habituellement celui de l'anasarque fœto-placentaire : ascite prédominante avec énorme hépatomégalie, existence de taches purpuriques surtout au niveau du visage.

Le placenta est caractéristique, pâle et friable. Mais lorsque la mort est survenue précocement au cinquième ou sixième mois, son

aspect extérieur peut être normal. Le plus souvent il présente un développement important : nous l'avons vérifié trois fois : placenta de 950 grammes (obs. N° 32), 600 grammes (obs. N° 43), 1.000 grammes (obs. N° 44).

2. La grossesse arrive à terme.

A) Certains enfants meurent au cours du travail ou quelques minutes après la naissance. Nous en avons observé 4 cas, soit 8,7 %, ce qui porte la mortalité à un chiffre global de 19,5 %, chiffre en tous points comparable à celui des autres statistiques : 20 % pour Allen et Diamond, 16 % pour Walker et Murray, 17 % pour Kelsall et Vos. Il s'agit donc d'une affection grave. Grâce aux techniques actuelles, il est rare d'observer des accidents mortels après ce stade. Nous signalons cependant trois décès : ce chiffre paraît élevé, mais dans deux cas, la cause n'est pas imputable, comme nous le verrons, à la maladie hémolytique elle-même.

B) Si l'enfant n'est pas mort in utero et ne meurt pas dans les premières minutes, il va le plus souvent présenter avec une précocité variable les signes cliniques de la maladie hémolytique :

— l'ictère en est le signe majeur et souvent le plus rapidement constitué. Toutefois, il est rare qu'il se manifeste immédiatement à la naissance, signant alors le plus souvent une atteinte grave. Nous avons observé un ictère immédiat dans quatre observations : ils furent toujours traités par une exsanguino-transfusion précoce. Il fallut la répéter dans deux de ces cas. Un des enfants décéda au cours de la seconde (obs. N° 13) : c'est le seul échec que nous ayons observé, encore faut-il dire qu'il s'agissait d'un enfant très gravement atteint.

Le plus souvent, il existe une latence clinique de durée variable, mais en règle d'autant plus courte que la maladie sera grave. Dans 14 cas, l'ictère est apparu au cours des 24 premières heures dont 10 cas survinrent dans les 10 premières heures.

Assez rarement, il se manifeste plus tardivement et ne risque

alors d'être trompeur que si la maladie hémolytique n'a pas été prévue pendant la grossesse : nous l'avons vu éclore 4 fois après la 24^e heure. Il est même apparu une fois le troisième jour seulement (Obs. N° 30).

Enfin il est relativement fréquent qu'il manque : il n'a pas été observé dans 12 de nos observations : dans 4 cas parce qu'une exsanguino-transfusion l'a jugulé avant son apparition, mais il reste 8 cas spontanément bénins, dûment authentifiés par les signes sérologiques tant chez la mère (titrage de l'anticorps) que chez l'enfant (test de Coombs nettement positif). Dans ces cas, l'absence de tout signe clinique, le caractère rassurant des données cordonales, et l'évolution satisfaisante de la bilirubinémie ont permis une abstention thérapeutique que les suites, toujours simples, ont parfaitement justifiée. Ces cas représentent dans nos observations un pourcentage supérieur à 17 % et condamnent, comme nous le verrons, la mise en œuvre d'un traitement systématique à la naissance.

— La pâleur est un signe fréquent et de la plus haute gravité, surtout lorsqu'elle s'accompagne de cyanose. Traduisant l'anémie importante, elle s'observe dès la naissance et son accentuation progressive est un signe de mauvais pronostic qui appelle la mise en œuvre immédiate du traitement.

— La splénomégalie est relativement fréquente, nous l'avons rencontrée 10 fois. Son existence et même son volume nous ont paru en rapport avec la gravité de l'affection ; en effet dans ces dix cas, une exsanguino-transfusion a toujours dû être pratiquée.

Le volume de la rate a été exprimé en croix :

Il existe une relation indiscutable entre une rate volumineuse (+ +), un test de Coombs direct très positif (+ + +), une bilirubine cordonale élevée (supérieure à 5,5 mg). Nous pouvons même affirmer que tous les cas de bilirubinémie cordonale élevée se sont accompagnés d'une splénomégalie importante. Il en a été ainsi cinq fois. Ce sont les observations N°s 6, 13, 27, 33 et 46 qui correspondent même aux taux les plus élevés que nous ayons rencontré.

Les cinq autres cas qui s'accompagnaient d'une splénomégalie moins importante (+) ont fait l'objet, trois fois, d'une exsanguino-transfusion précoce, deux fois d'une exsanguino-transfusion de drainage, en tous cas jamais d'une abstention.

Une splénomégalie importante nous paraît donc pouvoir fournir un critère valable d'indication thérapeutique précoce.

— Plus rare nous est apparue l'hépatomégalie : 4 fois seulement. Mais il nous paraît important de remarquer que dans ces quatre cas elle coïncidait avec une splénomégalie importante (+ +). Elle nous semble apporter une notion supplémentaire de gravité qui s'ajoute d'ailleurs dans ces quatre cas à celle fournie par les données du laboratoire, par le caractère immédiat ou très précoce de l'ictère, par l'existence d'une pâleur. Il ne s'est jamais agi d'un signe isolé.

— Quant aux signes hémorragiques, et en particulier le purpura, nous ne l'avons jamais retrouvé, même au cours des cas gravissimes. Est-ce à dire qu'il s'agit là de signes exceptionnels ? Il est probable qu'ils n'ont pas été mentionnés dans les observations les plus graves car il est indiscutable qu'ils s'observent assez fréquemment au cours des formes majeures de la maladie.

— Le poids du placenta enfin nous a également paru constituer un élément de grande valeur pronostique.

Nous l'avons vu dépasser 1.000 grammes cinq fois : les observations correspondantes sont celles d'un fœtus macéré (obs. N° 44), d'un mort-né (obs. N° 16), d'un enfant décédé quelques heures après la naissance (obs. N° 38), enfin de deux enfants présentant un ictère des toutes premières heures traité par exsanguinotransfusion précoce (obs. N° 2 et 25).

En conclusion, de cette rapide étude clinique, certains éléments importants semblent à retenir : si l'existence d'une hépatosplénomégalie ou d'un ictère très précoce sont des signes absolument indiscutables de gravité, il est des cas moins nets : fréquemment, ces enfants sont vigoureux à la naissance et crient aussitôt. Dans les heures qui suivent les signes cliniques sont trompeusement rassurants, voire totalement absents. Ils pourront cependant apparaître plus tardivement et évoluer rapidement, risquant alors, en l'absence de traitement, d'aboutir à des ictères éminemment dangereux.

C'est dire l'importance des moyens objectifs de diagnostic fournis par le laboratoire.

LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE

S'il est actuellement impossible de prévenir la maladie, divers examens de réalisation récente permettent au contraire de la prévoir et même d'en apprécier le pronostic. Ils sont actuellement bien systématisés.

Dans le cadre de ce travail, nous ne les envisagerons qu'en fonction de l'intérêt pratique qu'ils revêtent au cours des diverses étapes de la maladie, laissant délibérément de côté leur réalisation technique. Nous discuterons donc leur valeur relative telle qu'elle nous est apparue en fonction des cas observés dans le service.

Il nous semble indispensable d'insister sur l'importance fondamentale qu'ont acquis ces divers examens.

Dans l'état actuel de la médecine, les populations des grands centres sont entièrement à l'abri du risque imprévu et le dépistage y est systématique. Il n'en va pas, hélas, toujours de même en ce qui concerne les femmes habitant des régions dans lesquelles personnel et équipement technique laissent à désirer.

C'est dans de telles régions que l'on rencontre encore des ictères nucléaires chez le nouveau-né. Cette forme gravissime de la maladie n'a pas été observée dans les services obstétricaux de Lyon depuis de nombreuses années. Les traitements utilisés permettent de le prévenir dans la totalité des cas. Il ne devrait théoriquement plus se voir.

On s'est efforcé de généraliser le recours à ces examens. Il est vraisemblable qu'ils seront un jour prochain rendus légalement obligatoires, c'est assez dire l'importance qu'on leur accorde.

Les moyens diagnostics sont toutefois différents aux différents stades de la maladie.

1. Au cours de la grossesse, trois problèmes se posent :

a) LE DÉPISTAGE.

Dès la consultation du troisième mois, un examen de réalisation facile doit être pratiqué de façon absolument systématique, sans aucune dérogation : le groupage sanguin.

Chez les femmes trouvées Rh-négatif, il est tout aussi indispensable de rechercher aussi l'iso-immunisation :

— *présente*, elle signe l'existence d'anticorps anti-Rh dans le sang maternel avant la grossesse en cours, et l'on retrouve alors le plus souvent dans les antécédents des enfants atteints plus ou moins gravement de la maladie hémolytique. Il en a presque toujours été ainsi dans nos observations. Néanmoins dans l'observation N° 39, le titrage de l'anticorps maternel était de $1/32^e$ dès le troisième mois, alors que les aînés avaient été épargnés.

— *Absente*, son apparition ultérieure viendra signer le groupe Rh-positif de l'enfant à naître.

Son évolution sera en effet suivie par comparaison au cours des consultations suivantes : les consultations du sixième ou du huitième mois seront donc l'occasion d'un dépistage ultérieur. Mais il arrive encore assez fréquemment que ces examens soient négatifs au huitième mois alors qu'une maladie hémolytique se prépare. Il faudra donc les répéter à la fin de la grossesse : nous avons rencontré quatre cas dans lesquels l'anticorps ne fut ainsi trouvé positif que peu de jours avant le terme (obs. N°s 7, 10, 33 et 45).

Diverses techniques permettent le dépistage de la maladie hémolytique anti-Rh. Elles sont au nombre de quatre.

1. L'agglutination en milieu salin ou tube-Test : elle ne décèle toutefois que les grands anticorps complets qui ne sont ni les plus fréquents, ni les plus graves. Nous ne pratiquons plus, actuellement, cet examen à titre systématique.

2. L'agglutination en milieu albumineux ou test de congglutination décèle au contraire les petits anticorps incomplets.

Une variante technique de cet examen a été pratiquée aussi systématiquement que celui-ci dans toutes nos observations : le slide-test. C'est un examen peu sensible mais d'exécution facile et rapide.

3. Le test de Coombs indirect est au contraire une méthode délicate mais très sensible.

4. Le test aux hématies traitées par des enzymes. L'enzyme utilisé par le Centre de Transfusion a été la trypsine.

Nous n'avons pas observé de discordance dans les résultats de ces trois derniers tests pratiqués de façon routinière. Leur fidé-

lité est affirmée sur le fait que nous n'avons pas rencontré de maladie hémolytique chez les enfants de mère Rh-négatif non dépistée comme anti-Rh. Néanmoins dans trois de nos observations (obs. N^{os} 20, 21, 24), la femme n'a pas assisté aux consultations et il n'y a donc pas eu de dépistage. Le diagnostic de la maladie a été porté sur le test de Coombs direct pratiqué sur le sang cordonal de l'enfant. Ce test de Coombs direct apparaît donc comme un moyen complémentaire de dépistage. Nous l'avons fait systématiquement chez toutes les femmes Rh-négatif.

b) LA PRÉVISION DU GROUPE Rh DE L'ENFANT A NAÎTRE.

Elle est parfois facile, lorsque les anticorps apparaissent pendant la grossesse. Mais l'existence d'une immunisation préalable rend son authentification plus délicate. Divers examens permettent cependant d'établir une prévision avec un pourcentage d'erreurs infime. Ce sont :

- le phénotype Rhésus paternel à l'aide de sérum-tests permettant de reconnaître spécifiquement les antigènes C, c, D, E, et e. On peut établir ainsi, sinon une certitude, du moins une très forte probabilité en faveur de l'homo ou de l'hétérozygotisme.
- L'évolution de l'anticorps maternel au cours de la grossesse dont la recherche nécessite toutefois des techniques hautement spécialisées, moyennant quoi la marge d'erreur inhérente aux difficultés techniques peut être réduite à son minimum.

Avec l'aide de ces deux éléments, Jouvenceaux, dans une statistique portant sur 214 grossesses de femmes anti-Rh, a pu établir :

- 173 prévisions exactes, soit 80,8 % ;
- 33 prévisions impossibles, soit 14,6 % (mari hétérozygote D/d et anticorps restant en plateau) ;
- 7 erreurs, soit 3,3 %, correspondant aux cas dans lesquels les anticorps ont augmenté malgré le groupe Rh-négatif de l'enfant.

Enfin trois cas exclus dans lesquels le mari n'était pas le père de l'enfant.

En ce qui concerne les 43 cas dans lesquels nous avons eu un enfant atteint et dans lesquels les signes sérologiques avaient été recherchés, c'est-à-dire les 43 enfants dont nous avons suivi la mère pendant la grossesse, tous avaient fait l'objet d'une exacte prévision de ce groupe Rh positif, soit grâce au phénotype paternel (homozygote dans 95 % des cas où ils fut recherché), soit du fait de l'augmentation de l'anticorps maternel.

D'autres examens ont été proposés : ils n'ont pas été recherchés dans le service :

- Numération des réticulocytes maternels.
- Etude des modifications physico-chimiques du liquide amniotique.
- Groupage de l'enfant à naître sur le liquide amniotique.

c) LA PRÉVISION DE LA GRAVITÉ

est possible dans une certaine mesure. Un faisceau d'arguments possédant tous une valeur relative permet d'établir un pronostic :

— *Les antécédents :*

En règle générale, la maladie s'aggrave avec la succession des grossesses. Nous n'avons pu objectiver cette aggravation, peut-être parce qu'un accouchement prématuré provoqué a permis dans certains cas de sauver des enfants dont un ou plusieurs aînés étaient morts in utero ou à la naissance (obs. N° 25, obs. N° 16 dans les antécédents de laquelle on note trois maladies hémolytiques dont deux mortelles, le troisième enfant ayant pu être sauvé grâce à un accouchement prématuré provoqué et une exsanguino-transfusion précoce).

Et il est de toute façon de nombreuses exceptions à cette règle. Il est ainsi des maladies qui se répètent de façon identique (obs. N°s 2 et 37, obs. N°s 9, 23 et 30), parfois avec une désespérante gravité (les observations N°s 6, 16, 32 et 41 concernent la même femme qui perdit 5 enfants de la maladie hémolytique).

Par ailleurs, l'espacement des grossesses semblerait améliorer légèrement le pronostic. Notre étude ne portant que sur six années ne peut évidemment illustrer ce fait.

— *Le titrage de l'anticorps maternel :*

D'une façon toute aussi peu absolue on peut dire que son taux en fin de grossesse est le plus souvent proportionnel à la gravité de l'atteinte fœtale.

Nous l'avons trouvé sept fois égal ou supérieur à 1/128. Il s'est agi :

- 2 fois d'un enfant mort in utero (obs. N^{os} 11 et 44) ;
- 2 fois d'un enfant mort-né (obs. N^{os} 8 et 19) ;
- 1 fois d'un enfant qui dut subir 2 exsanguino-transfusions (obs. N^o 4) ;
- 2 fois d'enfants dont l'état fit pratiquer 1 exsanguino-transfusion précoce et l'un de ces enfants décéda (obs. N^{os} 36 et 39).

Un titre d'anticorps élevé a donc toujours témoigné d'une atteinte sévère.

— *Le phénotype Rhésus du mari :*

Malgré l'opinion de Murray, l'importance de ce facteur reste douteuse.

— Enfin, on a proposé divers moyens d'appréciation directe de la gravité : réticulocytose maternelle et modifications du liquide amniotique traduisant le retentissement de l'hémolyse fœtale, élimination du prégnandiol et des 17 cétostéroïdes, et même données radiologiques (Pigeaud accorde une assez grande valeur à l'accentuation de la ligne sombre cutanée fœtale à la fin du septième et surtout du huitième mois) : ces examens n'ont pas été pratiqués de façon systématique dans le service et nous ne saurions discuter leur valeur.

2. A la naissance de l'enfant

Le problème du diagnostic peut se poser à ce moment dans diverses circonstances :

- a) Soit que le dépistage au cours de la grossesse ait été négligé : les observations N^{os} 20, 21 et 24 sont celles de femmes qui n'avaient pas suivi les consultations et ne furent connues qu'au moment de l'accouchement.
- b) Soit que les examens soient restés négatifs chez une femme Rh-négatif : ceci est possible bien que nous n'en possédions pas d'exemple.

En pratique deux éléments permettent d'affirmer la maladie et doivent être effectués systématiquement sur les sangs cordonaux de tous les enfants nés de femmes Rh-négatif, deux autres apprécient la gravité de l'atteinte :

LES ÉLÉMENTS DIAGNOSTICS.

1. *Le groupage.*

Par comparaison avec celui de la mère, il permet d'éliminer ou au contraire d'affirmer la possibilité et le type de la maladie.

2. *Le test de Coombs direct.*

Pour ce dernier, il faut savoir qu'il peut être dans de rares cas faussement positif (nous n'en avons pas rencontré). A l'inverse, il n'est pas de réaction faussement négative.

Ce test possède une valeur diagnostique énorme, sa positivité étant nécessaire et suffisante pour affirmer la maladie.

Enfin il ne semble pas exister de rapport constant entre l'intensité de la réaction et la gravité de l'affection, quoique nos cas les plus graves se voient le plus souvent accompagnés de réactions très positives.

LES ÉLÉMENTS PRONOSTICS.

1. *Le taux d'hémoglobine cordonale.*

Ce taux est en rapport avec l'importance de l'anémie et est à prendre en considération s'il est inférieur à 14 grammes.

2. *La bilirubinémie cordonale.*

Sur ces deux éléments s'appuient les indications thérapeutiques précoces.

3. **Dans les jours qui suivent la naissance.**

L'évolution de la bilirubinémie vient renseigner sur l'intensité de l'hémolyse. Elle a été systématiquement suivie dans le service par des dosages assez rapprochés.

Il nous faut enfin rappeler que c'est le plus souvent à ce moment que l'on peut découvrir une maladie hémolytique due à une incompatibilité fœto-maternelle ABO.

Pour conclure ce chapitre nous rappellerons que la rentabilité des diverses modalités du diagnostic nous est apparue de la façon suivante :

Au stade du dépistage, sur 1.249 femmes décelées Rh-négatif, 46 cas de maladie hémolytique reconnus.

Ces cas concernent, nous l'avons vu, 36 femmes : parmi celles-ci, 7 étaient connues antérieurement comme anti-Rh, 29 ont été reconnues de façon systématique.

Au stade de la prévision du groupe Rh de l'enfant à naître, les résultats ont été satisfaisants, comme nous l'avons dit, dans tous les cas où elle avait été faite.

Enfin, si la prévision de la gravité a pu être reconnue avec une bonne probabilité dans un certain nombre de cas, il nous paraît beaucoup plus intéressant de faire constater la rentabilité des données cordonales :

Sur nos 46 cas,

— 12 enfants sont morts,

— 11 ont guéri tout seul avec ou sans signes cliniques.

On peut admettre que pour ceux-ci tout diagnostic aurait été inutile.

— Parmi les autres, 7 d'entre eux avaient des signes cliniques évidents qui auraient probablement amené à pratiquer une exsanguino-transfusion précoce, même en l'absence de données cordonales. Ceci s'est effectivement produit dans 2 de nos observations les plus anciennes (obs. N^{os} 2 et 4).

— Il n'en reste pas moins que dans 8 cas (soit 17,3 %), les seules données du laboratoire ont entraîné la mise en œuvre d'une exsanguino-transfusion précoce avant même que n'apparaissent les signes cliniques (obs. N^{os} 21, 22, 25, 27 et 39), empêchant même parfois totalement l'apparition de ceux-ci (obs. N^{os} 9, 17 et 18).

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE HEMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NE

A) Avant la naissance

1. *Les essais de traitement médical.*

Ils sont restés jusqu'à présent décevants ou peu actifs. Aussi n'essaierons-nous pas de présenter d'aléatoires résultats en ce qui les concerne. Nous nous contenterons de mentionner les principales tentatives réalisées en ce domaine au cours de ces dernières années :

- a) On a essayé de freiner la montée de l'anticorps maternel.
 - Wiener en injectant des doses répétées de vaccin (anti-coquelucheux par exemple), puis Lewi et Mayer par les gamma-globulines ont tenté d'inhiber, le premier par compétition, les seconds par substitution, la formation des anticorps maternels.
 - La Vitamine C à hautes doses a été utilisée dans le but d'empêcher le passage de ces anticorps dans la circulation foetale.
 - Des exsanguino-transfusions répétées à visée éliminatrice ont été pratiquées chez les femmes.
 - La neutralisation des anticorps par un haptène Rh capable de fixer l'anticorps réaliserait bien sûr la solution idéale, susceptible de faire disparaître définitivement la maladie hémolytique.

Calvin, en 1946, puis Carter, un an plus tard, isolent effectivement une telle substance. Malheureusement, des difficultés techniques insurmontables rendent la préparation de ce corps des plus problématiques et les tentatives de ces auteurs n'ont pas été reprises.

- On a également cherché à favoriser les réactions de défense du fœtus : les essais de traitement par le fer, les extraits hépatiques (tentés par Brochier et Péhu dès 1942), puis, plus récemment, par la méthionine ou l'association vita-

mine B₁₂, acide folique et extraits hépatiques n'ont guère donné de résultats encourageants.

b) La corticothérapie et l'ACTH ont été largement utilisés. Parti d'une idée de principe, ce traitement reste actuellement très controversé.

Si Lacomme admet avec de prudentes réserves une certaine efficacité (mortalité foetale de 2/8, alors qu'elle est de 80 % dans une série analogue prise comme témoin dans une tranche de cas antérieurs, ceci en faisant débiter le traitement de la 18^e à la 20^e semaine, et en précisant que le déclenchement de l'accouchement ne doit jamais avoir lieu avant la 33^e ou 34^e semaines), par contre Wiener, Da Costa, Dyer et Walker concluent à l'inutilité de ce traitement. Cannell pense même qu'il est dangereux en favorisant un accouchement spontané par trop prématuré.

On voit donc que le mode d'action et, partant, l'efficacité restent discutables.

Il en va de même pour tous les autres traitements qui ont été proposés : vitamine E, progestérone, antihistaminiques et de multiples produits, et ce d'autant plus que l'incertitude même du pronostic foetal rend difficile, sinon impossible, l'interprétation de résultats thérapeutiques portant en outre sur un nombre de cas trop restreint.

2. La prévention obstétricale.

Elle consiste à déclencher l'accouchement avant terme. Cette technique momentanément rejetée lorsqu'on s'aperçut qu'elle faisait croître le risque d'ictère nucléaire, a vu ses indications renaître depuis qu'on peut prévenir celui-ci.

Avant d'en envisager les modalités, il est nécessaire de rappeler que cet acte n'est concevable que lorsque des conditions matérielles satisfaisantes sont réalisées quant aux soins à appliquer à l'enfant. C'est dire que si la bilirubine ne peut être surveillée, si on ne dispose pas d'un matériel d'exsanguino-transfusion et d'opérateurs qualifiés, il devient dangereux et on doit alors s'en abstenir.

Quand faut-il interrompre la grossesse ?

- D'une part assez tôt de façon à soustraire l'enfant aux anticorps maternels avant l'apparition d'accidents graves.
- D'autre part, suffisamment tard car un nouveau-né en

état de grande prématurité voit diminuer ses chances de survivre et, classiquement, augmenter le risque de gravité de la maladie hémolytique elle-même.

Dans ces conditions, il est difficile de fixer une date précise. Tous les critères cliniques, tant les données de l'examen précisant le développement du fœtus que celles du laboratoire permettant d'apprécier l'intensité probable de l'affection, doivent entrer en ligne de compte. En fonction de tous ces éléments, il apparaît dangereux de déclencher l'accouchement avant la fin du huitième mois. Dans le service, il a toujours été pratiqué dans la première moitié du neuvième mois de la grossesse.

Quel moyen utiliser ?

En dehors de l'observation N° 3 où un rétrécissement du bassin motiva une césarienne, en dehors encore d'une observation datant de 1956 où fut utilisée la méthode de Hauch (obs. N° 1), nous avons utilisé dans la totalité de nos cas la mise en place d'une bougie de Krause. Cette technique semble également préférable à de nombreux auteurs ; c'est celle qu'utilisent Pigeaud et l'ensemble de l'Ecole Lyonnaise.

Quelles en sont les indications ?

Il est difficile de les codifier. Il n'y a en pratique journalière que des cas d'espèce.

Nous nous sommes basés pour une grande part sur les antécédents familiaux :

— ainsi l'existence d'une ou plusieurs morts in utero survenues antérieurement a été une indication formelle lorsque nous avons la notion que cette mort s'était produite au cours du dernier mois de la grossesse (obs. N°s 23, 25 et 46) ;

— mais l'existence d'antécédents bénins ne doit pas pour autant faire rejeter cette technique, car rien ne permet d'affirmer pour autant que l'enfant à naître ne présentera pas une atteinte sévère : le titre de l'anticorps maternel, s'il est élevé, constitue également une indication (obs. N°s 36 et 39), tout en sachant qu'un titre élevé ne signe pas obligatoirement un pronostic fâcheux.

Pour en juger, il sera toujours bon de confronter ce titre avec les données fournies par les antécédents, et ces éléments montrent bien qu'il est malaisé de préconiser à l'accouchement prématuré provoqué des indications précises.

C'est pourquoi sa pratique systématique, trois semaines à un mois avant terme, si elle n'est pas exempte de critiques, réunit cependant un nombre suffisant d'avantages pour être une attitude parfaitement justifiée.

On a pu ainsi indiscutablement éviter un certain nombre d'accidents graves et en particulier certaines morts in utero survenant en fin de grossesse, et ceci compense largement les cas où on a pu dire à posteriori qu'il s'était avéré inutile d'interrompre la grossesse.

L'accouchement prématuré provoqué peut-il aussi se révéler dangereux ? Pas vraiment dangereux si l'on respecte les conditions de sécurité concernant à la fois les risques obstétricaux et le degré de maturité de l'enfant.

Cependant, en faisant naître des enfants plus petits, il est possible qu'il exagère l'hyperbilirubinémie et oblige à pratiquer un plus grand nombre d'exsanguino-transfusions : en ce qui nous concerne, nous n'avons pas pratiqué un plus grand nombre d'échanges chez les enfants nés artificiellement avant terme (13 cas) que chez les autres (12 cas), cette technique ayant été appliquée à la moitié des enfants nés vivants environ.

En définitive, c'est la connaissance et la prévention des risques encourus par l'accouchement prématuré provoqué, et en particulier l'assurance d'un traitement précoce s'il en est besoin, qui en rendent possible la pratique systématique. C'est l'attitude adoptée par Pigeaud et qui consiste à interrompre la grossesse chez toutes les femmes anti-Rh trois semaines à un mois avant terme en cas de maladie présumée grave, quinze jours seulement lorsqu'on peut espérer qu'elle sera bénigne.

Dans le service il a été pratiqué 17 fois dont 16 fois sur un enfant vivant et 1 fois sur un enfant déjà mort in utero (parce qu'on n'était pas certain de cette mort et qu'on n'avait de toute façon rien à perdre).

On peut penser devant ce chiffre de 17 sur 46 que les indications en ont été limitées. En fait, il faut tenir compte de certains éléments qui n'ont pas permis de le mettre en œuvre.

1. Dans 7 cas, l'accouchement est survenu prématurément avant la fin du huitième mois ou au tout début du neuvième, avant donc qu'une indication de déclenchement puisse être posée. Les observations correspondantes sont celles d'enfants nés au cours du huitième mois pour 4 d'entre eux (obs. N^{os} 19, 22, 32 et 34), à la

fin du septième mois pour deux autres (obs. N^{os} 28 et 41) et même à six mois et demi à peine pour le dernier (obs. N^o 38).

La maladie hémolytique est-elle responsable de ces accouchements prématurés ? Il apparaît difficile de répondre formellement à cette question. Il faut toutefois noter que ces huit cas représentent les cas les plus graves que nous ayons rencontrés.

- 3 sont des enfants morts in utero (obs. N^{os} 28, 32 et 43), nés avec des poids respectifs de 2.000, 2.500 et 2.330 grammes.
- 2 enfants sont morts à la naissance (obs. N^{os} 19 et 41). Dans l'observation N^o 19, le taux d'anticorps en fin de grossesse était de 1/128. Dans l'observation 41, les antécédents étaient particulièrement chargés (4 morts sur 8 grossesses).
- 1 enfant décéda à 10 heures (obs. N^o 38). Cet enfant, né au cours du septième mois, était très gravement atteint, malgré un taux d'anticorps maternel moyennement élevé (1/32). Le placenta pesait 1.300 grammes ; nous ne possédons malheureusement pas ses données cordonales, mais nous savons que son état général fut, dès la naissance, si alarmant qu'une exsanguino-transfusion ne put même pas être tentée.
- Les deux derniers nécessitèrent l'un, 1 exsanguino-transfusion (obs. N^o 22), l'autre 2 (obs. N^o 34).

L'existence de tels faits, survenus spontanément, objective bien le danger qu'il y aurait à faire naître des enfants trop petits.

2. Il nous faut également éliminer un cas dans lequel la grossesse arriva presque à son terme, mais pour lequel on avait la notion de mort in utero survenue avant la fin du huitième mois (obs. N^o 11).

3. Il nous faut encore soustraire les femmes qui, n'ayant suivi aucune consultation, arrivèrent dans le service en début de travail (obs. N^{os} 21 et 24), et l'observation N^o 40 où l'enfant naquit avant son arrivée dans le service.

4. Enfin, il nous paraît juste d'éliminer des accouchements prématurés provoqués celui pratiqué « par erreur » sur un fœtus macéré (obs. N^o 43).

De sorte qu'il paraît plus juste de dire que l'accouchement prématuré provoqué a été pratiqué dans 16 cas sur 35, soit dans environ 47 % des cas.

L'indication, sans être systématique, a donc été plus large qu'il ne semble de prime abord.

Il nous faut maintenant comparer les résultats obtenus chez les enfants ayant fait l'objet de cette technique et chez les autres.

Cette comparaison, pour être valable, élimine bien sûr les 11 cas pour lesquels une indication n'avait pu être posée pour les raisons que nous venons d'exposer.

D'autre part, certains enfants sont nés dans un état grave après un accouchement provoqué. Il est certain qu'ils seraient morts si on avait attendu d'avantage. Il en va ainsi d'une façon évidente :

Dans l'observation N° 25.

Antécédents : 1 enfant mort in utero.

Taux d'anticorps en fin de grossesse : 1/64.

Bilirubine cordonale : 9 mg.

Exsanguino-transfusion précoce : suites simples.

Dans l'observation N° 39.

Antécédents : 0.

Taux d'anticorps en fin de grossesse 1/128.

Données cordonales : hémoglobine 14,8 g ; Bilirubine : 4,8 mg.

Exsanguino-transfusion précoce : apparition d'un ictère à la quatrième heure mais suites simples.

Et surtout dans l'observation N° 46.

Antécédents : 1 mort in utero.

Taux d'anticorps en fin de grossesse 1/16.

Données cordonales gravissimes : Hémoglobine : 11,9 g ; Bilirubine : 8,5 mg.

Il ne fallut pas moins de trois exsanguino-transfusions pour sauver cet enfant, dont les suites furent également simples.

Il faut tenir compte de ces sauvetages in extremis qui rendent impossible toute comparaison globale basée sur des critères de gravité.

En ce qui concerne la mortalité, on voit que :

— Sur 16 accouchements prématurés provoqués on note deux morts après la naissance.

— Sur 19 accouchements nés à terme, on en note trois.

Si ces chiffres n'éclairent pas le problème, il faut ajouter que la technique a été d'autant plus volontiers appliquée que la prévision

de gravité a été plus grande, de sorte que dans ces 19 cas sont représentés un bon nombre de cas bénins, alors que les 16 premiers concernent des cas considérés à priori comme sérieux.

De plus, si l'on considère que trois enfants sont morts in utero au cours du neuvième mois de la grossesse (obs. N^{os} 8, 16 et 44), il est permis de penser qu'on aurait peut-être pu les sauver par une interruption de la grossesse suivie d'un traitement précoce, surtout pour deux d'entre eux ; l'enfant de l'observation N^o 8 présentait vraisemblablement une atteinte très grave dont un accouchement provoqué n'aurait probablement pas modifié le pronostic.

Enfin, dans les deux cas mortels observés chez des enfants dont on avait déclenché l'accouchement :

- l'un (obs. N^o 13) présentait une forme majeure de la maladie et succomba au cours de la deuxième exsanguino-transfusion ;
- l'autre (obs. N^o 36) présenta, dès la naissance, des signes évidents d'hémorragie méningée qui durent faire interrompre l'exsanguino-transfusion. L'autopsie confirma ce diagnostic en découvrant un espace arachnoïdien rempli de sang et un volumineux hématome au niveau de la tente du cervelet.

On voit que ces deux décès ne peuvent pas être mis sur le compte de l'accouchement prématuré provoqué et l'on peut seulement dire pour le premier que cette technique n'a pu le sauver, pour le second qu'il s'est agi d'une coïncidence (l'hypothèse d'un traumatisme obstétrical paraît peu probable avec la bougie de Krause, quant à la responsabilité de la maladie hémolytique, dans la genèse de cette hémorragie, elle est impossible à prouver malgré un taux d'anticorps maternel de 1/512).

En définitive, si la discussion en est difficile, un faisceau d'arguments vient cependant établir l'indiscutable intérêt de l'accouchement prématuré provoqué.

Pour terminer ce paragraphe du traitement pendant la période gravidique, il faut encore signaler qu'on peut avoir à traiter des accidents maternels, et en particulier des accidents de fibrinolyse sur lesquels Pigeaud, Revol et Garmier d'une part, Magnin et Notter d'autre part, ont attiré l'attention. Nous n'en avons pas rencontré dans notre série et ne pouvons de ce fait prendre parti en ce qui concerne leur prévention.

B) Après la naissance

1. Les Moyens : l'exsanguino-transfusion précoce.

Elle fut réalisée pour la première fois par Hart, en 1925, chez une femme dont 6 enfants étaient morts dans un tableau d'ictère nucléaire. Cet auteur retira 300 cc de sang du sinus longitudinal, injecta la même quantité de sang frais et obtint la guérison.

En 1943, Mollison constata que les hématies Rh-positif étaient détruites en 10 jours alors que la survie des hématies Rh-négatif injectées étaient beaucoup plus longue, atteignant ou dépassant 80 jours ; les résultats obtenus restent cependant bien souvent décevants.

Diamond enfin, en 1947, met au point les bases de la technique actuellement utilisée : alternance d'injections et de soustractions par un cathéter unique introduit dans la veine ombilicale.

La supériorité de cette technique sur toutes les autres est actuellement une évidence. La totalité des résultats que nous avons constatés est venue, s'il est possible, le confirmer.

Pas plus qu'en ce qui concerne les examens de dépistage, nous n'étudierons la technique propre de l'exsanguino-transfusion. Nous nous contenterons simplement de rappeler brièvement ses effets : visant à un échange globulaire, elle remplace les hématies Rh-positif de l'enfant par des hématies Rh-négatif invulnérables aux anticorps maternels ; elle prévient donc ainsi l'hémolyse et l'hyperbilirubinémie qui en résulte et la traduit.

Elle a en outre pour effet d'éliminer les anticorps maternels présents dans le sang de l'enfant, de drainer les produits de destruction globulaire, bilirubine et pigments hématiques, enfin de corriger l'anémie sans provoquer de surcharge.

Pratiquée dans des conditions soigneuses, en évitant les retentissements hémodynamiques, en prévenant les modifications électrolytiques, elle constitue actuellement un geste remarquablement bien supporté et les cas de mortalité opératoire sont tout à fait exceptionnels.

Sur nos 36 petits malades, 25 ont subi une exsanguino-transfusion, dont 17 à titre précoce.

Il ne s'agit donc pas là d'une pratique systématique chez tous les enfants atteints.

2. *Quand doit-on pratiquer une exsanguino-transfusion précoce ?*

En théorie l'indication est formelle si :

- l'anémie est telle qu'elle comporte un risque vital.
- le taux de la bilirubine fait craindre l'évolution vers l'ictère nucléaire.

Les critères sur lesquels on se base étant :

- le taux d'hémoglobine sur le sang cordonal ;
- les signes cliniques et hématologiques d'hyperbilirubinémie ;
- chez des enfants présentant un test de Coombs direct positif ;
- et d'autant plus volontiers qu'ils présentent un plus grand degré de prématurité.

Mais, là encore, tous les éléments doivent intervenir dans la discussion, c'est ainsi que l'on tiendra compte des antécédents et, dans une certaine mesure, du titre de l'anticorps maternel (Kelsall et Vos vont même jusqu'à pratiquer l'exsanguino-transfusion précoce lorsque ce titre dépasse $1/128$ alors qu'ils s'en abstiennent s'il est égal ou inférieur à $1/64$).

On voit donc qu'une fois de plus les indications ne sont pas faciles à codifier. Plusieurs tentatives ont été faites en ce sens par Vaughan, Wheeler et Ambuel, Walker.

Jouveneaux, en 1954, sélectionne les cas paraissant susceptibles d'une abstention thérapeutique :

- Absence d'antécédents.
- Absence de signes cliniques.
- Signes sérologiques peu alarmants (titre d'anticorps maternels inférieur à $1/32$).
- Enfant pesant plus de 3.000 grammes.
- Enfin, surveillance ultérieure de la bilirubine.

Avec ces critères, il constate que dans 1 cas sur 4, a dû être mis en œuvre secondairement une exsanguino-transfusion de drainage.

Il reprend alors les critères de Walker et obtient de meilleurs résultats, mais sans doute n'est-il pas nécessaire d'être aussi précis que Walker, et un juste milieu paraît être celui adopté par Jouveneaux dans un deuxième temps : il faut pratiquer une exsanguino-transfusion précoce lorsque l'hémoglobine est au-dessous de 14 grammes ou lorsque la bilirubine est au-dessus de 3 mg.

C'est sur ces données qu'ont été effectuées les interventions de ce type pratiquées dans le service.

En effet, il apparaît de toutes façons impossible de fixer des critères absolus : d'une part, les données du laboratoire et en particulier le taux d'hémoglobine peuvent ne pas être un reflet exact du degré d'anémie : ainsi il peut être augmenté même en cas d'anémie s'il existe une anoxie néonatale, d'autre part la valeur pronostique est différente suivant qu'il s'agit d'un enfant né à terme ou d'un prématuré, l'indication étant plus facilement posée chez ce dernier.

Quoi qu'il en soit, les essais de codification de Jouvenceaux semblent fournir un critère des plus satisfaisants. Si l'on se borne à la simple lecture du tableau récapitulatif des pages 18 à 21, on constate que sur les 25 exsanguino-transfusions pratiquées en six ans dans des cas de maladie hémolytique, 17 ont été précoces, 8 furent motivées par une élévation progressive de la bilirubinémie (ces chiffres excluent les exsanguino-transfusions répétées).

En fait il faut préciser que les critères ci-dessus définis n'ont été appliqués qu'à partir du milieu de l'année 1959. On voit qu'auparavant le taux d'hémoglobine cordonale manque : 4 exsanguino-transfusions de drainage ont ainsi été pratiquées qui constitueraient probablement maintenant des indications d'une intervention précoce (obs. N^{os} 3, 5, 14, 15) dans ces cas où l'absence de signes cliniques fit opter pour une abstention initiale qui s'avéra injustifiée.

Parmi les observations plus récentes, il est manifeste qu'en deux occasions, le Centre de Transfusion sanguine soit n'a pas été prévenu d'emblée, soit n'a pu répondre immédiatement à l'appel. Ceci explique encore l'exsanguino-transfusion tardive dans l'observation N^o 42 (bilirubine à 3,5 mg et hémoglobine à 14,8 g) et surtout dans l'observation N^o 45 (bilirubine à 7,1 mg, ce qui constitue une indication majeure).

— Nous n'avons pu connaître le taux d'hémoglobine cordonale de l'observation N^o 34, dont le taux de bilirubine rassurant à la naissance, marqua ensuite une ascension telle que deux exsanguino-transfusions de drainage furent nécessaires pour sauver l'enfant.

— En fin de compte, nous voyons les critères de Jouvenceaux en défaut dans un seul cas (obs. N^o 26) dans lequel les données

cordonaies furent en faveur d'une abstention à la naissance : hémoglobine 15,2 g ; bilirubine 2 mg.

L'ascension secondaire de celle-ci motiva pourtant une exanguino-transfusion de drainage.

Ainsi, qu'elle ait nécessité ou non un traitement précoce, la maladie a déjà passé le plus souvent le cap de l'anémie aiguë. Mais si ce traitement suffit à guérir effectivement le plus grand nombre des enfants atteints, la partie n'est pas encore gagnée et on sera parfois appelé à poser, voire à reposer une indication.

Ceci implique une surveillance ultérieure soigneuse grâce à laquelle des accidents plus tardifs pourront être évités.

SURVEILLANCE ULTERIEURE DE L'ENFANT ET PROBLEMES THERAPEUTIQUES QU'ELLE POSE

Si le traitement immédiat s'exerce surtout à faire disparaître le risque vital, la surveillance ultérieure a essentiellement pour but de contrôler l'ictère.

Nous avons vu que celui-ci va se manifester le plus souvent dans les premières heures, d'autant plus précocement qu'il est appelé à devenir plus intense, et aussi qu'il peut manquer dans les formes bénignes. Il est important de noter également qu'il peut rester discret dans des formes s'accompagnant de signes sérologiques et hématologiques nets.

Dans la majorité des cas, qu'un traitement précoce ait été ou non appliqué, il constitue le signe essentiel de la maladie et, s'il ne représente pas en lui-même un élément de gravité, il devra néanmoins faire craindre et du même coup prévenir le redoutable ictère nucléaire.

C'est la raison pour laquelle, quelle que soit l'intensité du tableau clinique, une surveillance de la bilirubinémie a été effectuée chez tous les nouveau-nés atteints.

On ne saurait trop insister sur les avantages considérables apportés par la pratique systématique de cet examen. Certes, quelques taux de bilirubine manquent sur notre tableau ; il ne faut pas en conclure pour autant qu'ils n'ont pas été recherchés. Les observations N^{os} 1, 7, 24 et 29 portent la mention « évolution satisfaisante de la bilirubinémie ». L'enfant de l'observation N^o 40 était né avant l'arrivée. Les observations N^{os} 2, 4, 21, 22 ont bénéficié d'une exsanguino-transfusion précoce qui prouve que les données cordonales étaient connues et que l'évolution du pigment a été également favorable.

En règle générale il a été observé :

— chez les enfants ayant fait l'objet d'une abstention thérapeutique, une ascension très rapide le premier jour, plus lente le deuxième. Ce taux s'élève encore très légèrement le troisième jour, reste stationnaire le quatrième pour retomber assez rapidement le cinquième.

L'observation N° 30 nous paraît particulièrement intéressante :

A la naissance, les données cordonales étaient les suivantes :

— Hémoglobine : 17,8 grammes ;

— Bilirubine 3,25 mg.

On voit que ces données sont à la limite de celles imposant l'exsanguino-transfusion immédiate. Mais des antécédents rassurants (évolution spontanément bénigne avec des signes sérologiques identiques chez l'enfant précédent) firent poser une indication d'abstention chez un enfant né vigoureux et à terme malgré un poids de 2.800 grammes seulement.

L'évolution de la bilirubine fut alors celle-ci :

à la 12^e heure : 7,8 mg

à la 36^e heure : 8,4 mg

à la 108^e heure : 23 mg

à la 134^e heure : 20 mg

à la 182^e heure : 20 mg

à 8 jours et demi : 17 mg

Il faut noter toutefois que l'ascension de la bilirubine n'a pas été précoce et qu'elle n'a atteint un niveau « dangereux » que le cinquième jour, c'est-à-dire à un âge où on peut raisonnablement escompter chez un enfant non prématuré une chute spontanée. Celle-ci s'est effectivement produite au cours des jours qui ont suivi et l'évolution favorable dès le sixième jour est venue justifier l'abstention.

L'ictère a donc guéri spontanément et les résultats éloignés qui nous ont été communiqués sont excellents.

Cette observation nous semble significative car elle constitue, en quelque sorte, le cas « limite » pour lequel il est difficile de fixer une attitude thérapeutique. Une évolution moins importante de la bilirubinémie est une indication d'abstention, une évolution plus grave dicte au contraire la mise en œuvre d'une exsanguino-transfusion de drainage.

— Chez les enfants traités précocement, il arrive que la bilirubine continue à s'élever : dans 5 cas (obs. N°^s 2, 4, 13, 33 et 46) nous l'avons vu atteindre des taux suffisamment élevés pour motiver la répétition de l'échange, une fois dans quatre de ces cas, deux fois dans l'observation N° 46.

Nous n'en citerons que les exemples les plus typiques :

— Dans l'observation N° 33,

Il s'agit d'un enfant présentant à la naissance un taux de bilirubine de 6,5 mg et un test de Coombs direct très positif (+ + +).

Une exsanguino-transfusion est pratiquée à 2 h. 30. On note ensuite :

à 18 heures : bilirubine à 12 mg ;

à 40 heures : bilirubine à 19,2 mg ;

Un deuxième échange est pratiqué à 45 heures ;

à 63 heures : la bilirubine est à 13 mg ;

à 87 heures, elle est à 6 mg.

Suites simples.

— Ce phénomène apparaît encore plus nettement dans l'observation N° 46 :

Bilirubine cordonale : 8,5 mg.

Hémoglobine cordonale : 11,9 grammes.

Exsanguino-transfusion à 2 heures.

Bilirubine à 32 heures : 26 mg.

On répète l'exsanguino-transfusion à la 38^e heure.

Bilirubine à 57 heures : 22,7 mg.

Ce taux fait porter l'indication d'une troisième exsanguino-transfusion.

Bilirubine à 102 heures : 5,5 mg.

— Parfois, au contraire, l'ascension est moins importante. Dans ces cas une surveillance attentive permettra alors d'éviter la répétition du geste thérapeutique (12 cas). L'évolution spontanée prouve, en effet, que cela eût été inutile. Il en est ainsi, par exemple, dans l'observation N° 27 :

Bilirubine 5,5 mg.

Exsanguino-transfusion précoce.

Puis : Bilirubine à 43 heures : 12,6 mg

à 67 heures : 17,5 mg

à 91 heures : 18 mg.

On a pu être tenté alors de réintervenir. Mais devant cette ascension très lente une surveillance plus prolongée est venue, là encore, justifier l'abstention. En effet :

à 120 heures la bilirubine tombe à 15 mg.

Suites simples.

— Les mêmes constatations sont faites dans l'observation N° 39.

Hémoglobine cordonale : 14,8 g.

Bilirubine cordonale : 4,8 mg.

Exsanguino-transfusion à 3 heures.

Bilirubine à 17 heures : 13,8 mg,

à 41 heures : 13,8 mg,

à 65 heures : 12,5 mg.

Suites Simples.

Comment expliquer que le taux de la bilirubinémie puisse s'accroître alors même qu'un échange de sang a remplacé les hématies Rh-positif de l'enfant par des hématies Rh-négatif invulnérables aux anticorps maternels, et alors que le test de Coombs est devenu négatif ?

— Il est d'abord certain que tous les globules rouges de l'enfant et tous les anticorps maternels n'ont pas été prélevés.

— Ensuite les organes hématopoïétiques ont déjà emmagasiné un certain nombre des hématies de l'enfant vouées à l'hémolyse (l'hémolyse de la maladie hémolytique n'est pas intravasculaire : il n'y a pas d'hémoglobine dans le plasma).

Ceci a été vérifié expérimentalement par Mollison : l'injection d'hématies Rh-positif marquées à des sujets Rh-négatif anti-Rh permet d'objectiver, si le taux des anticorps est égal ou supérieur à $1/32$, que la demi-vie de ces hématies est d'environ 20 minutes et qu'elles se concentrent au niveau de la rate.

— Enfin la technique même de l'exsanguino-transfusion est traumatisante pour les hématies Rh-négatif injectées ; celles-ci sont plus rapidement détruites que les hématies d'un enfant normal, comme l'a montré Krivit.

Le problème thérapeutique et la surveillance clinique et sérologique sont donc intimement liés. L'un comme l'autre a pour but la prévention de l'ictère nucléaire. Ils sont d'ailleurs d'une efficacité remarquable, puisque nous n'avons jamais observé cette redoutable complication. Depuis 1956, elle n'a d'ailleurs été rencontrée dans aucune maternité lyonnaise. Il s'agit donc là d'un progrès à la fois spectaculaire et récent : la thèse de Gabriel (1954) mentionne 5 cas survenus entre 1948 et 1954 à la clinique obstétricale de Lyon, d'ailleurs traités et guéris avec un minimum de séquelles, sauf pour un seul d'entre eux présentant actuellement un gros retard psycho-moteur.

Dans le cadre de notre travail, nous n'envisagerons pas l'ictère nucléaire sur le plan clinique. Nous rappellerons seulement qu'il tient son extrême gravité du fait qu'en dehors du risque

vital immédiat, il entraîne des lésions anatomiques irréversibles au niveau du système nerveux caractérisées par la pigmentation jaune des noyaux gris centraux. Mais on sait actuellement qu'il n'a aucune chance de se manifester pour autant que le taux de bilirubine soit maintenu au-dessous de 20 mg.

I. L'exsanguino-transfusion de drainage

Elle est donc le traitement essentiel, tout le problème thérapeutique se limitant à maintenir le taux de bilirubine au-dessous de ce chiffre ; il faudra savoir ne pas attendre que le chiffre dangereux soit atteint pour réintervenir et aussi prévoir l'évolution de la bilirubinémie, d'autant plus ascendante que la naissance est plus proche et que l'enfant est plus prématuré.

Cette exsanguino-transfusion de drainage est même la seule thérapeutique en cas d'incompatibilité ABO. Sur les 17 interventions de ce type pratiquées pour cette raison, on peut dire que jamais l'indication n'a dû en être répétée. En effet, seul l'enfant D... dut être échangé une deuxième fois, mais ceci en raison d'une erreur de groupage ayant fait injecter intempestivement du sang iso-groupe au cours de la première intervention. Les suites ont toujours été simples.

Se pose également le problème de savoir si cette répétition a été plus fréquente lorsque un accouchement prématuré provoqué avait été pratiqué, comme il est admis classiquement. Nous connaissons trop peu de cas d'enfants ayant subi deux ou plusieurs exsanguino-transfusions pour tirer des conclusions à ce sujet. Dans nos 5 cas, 3 correspondaient à un accouchement spontané (Obs. N°s 2, 4, 33), 2 à un accouchement provoqué (Obs. N°s 13 et 46).

Enfin il est des cas où une exsanguino-transfusion même répétée ne peut maintenir le taux de la bilirubine au-dessous de 20 mg. Nous n'avons observé ce fait qu'une seule fois dans notre série : c'est l'observation N° 46 ci-dessus relatée.

Mais il nous paraît juste de mentionner ici le cas particulièrement grave de l'observation N° 13 dont nous avons déjà parlé (page 28). Il s'agissait d'un enfant très mal en point dont le taux de bilirubine cordonale fit mettre en œuvre une exsanguino-transfusion précoce à l'âge de deux heures. Malgré

cela, le taux de la bilirubine s'élève à 25,5 mg à la 27^e heure sans qu'aucun signe neurologique amène à porter le diagnostic d'ictère nucléaire. Il s'agit cependant là d'une forme gravissime de la maladie, accompagnée de signes cliniques importants (ictère immédiat, splénomégalie et hépatomégalie).

Une deuxième exsanguino-transfusion est alors décidée. Tout va bien jusqu'à 710 cc, mais à ce moment l'enfant décède brutalement, malgré oxygène, lobéline et même éphédrine intracardiaque.

L'intensité de l'ictère hémolytique, et surtout ce brusque décès firent soulever l'hypothèse d'une éventuelle iso-immunisation contre le facteur D, mais peut-être aussi anti-c ou anti-e. En effet, le sang échangé fut deux fois du sang Rh-négatif, c'est-à-dire cde/cde.

Mais un examen complet du sérum maternel ne retrouva pas d'autres anticorps irréguliers que les anticorps anti-Rh standard.

Ceci constitue en tous cas le seul échec qui nous ait paru imputable à l'exsanguino-transfusion ou tout au moins à l'inefficacité de celle-ci. En dehors de ces cas, l'exsanguino-transfusion de drainage nous a paru constituer un moyen thérapeutique satisfaisant dans l'immense majorité de ses indications.

Elle souffre néanmoins certaines critiques, en particulier elle ne peut éliminer complètement la bilirubine de l'organisme de l'enfant. Celle-ci, en effet, ne se maintient pas seulement dans le secteur circulant ; une partie du pigment passe dans les liquides extra-cellulaires, et il semble même que les quantités extra-vasculaires dépassent largement les quantités plasmatiques. Jouvenceaux, dans certaines conditions particulièrement favorables, parvient à extraire des quantités de bilirubine doubles de celles qui existaient dans le sang avant l'intervention. On tend actuellement à admettre que la bilirubine totale est contenue pour un quart dans le sang contre trois quarts dans les tissus.

L'exsanguino-transfusion de drainage doit donc réaliser un véritable lavage tissulaire. Ceci n'est possible que dans certaines conditions dont l'évolution de la bilirubine au cours de l'intervention rend compte : au début de l'échange, la bilirubine s'abaisse rapidement puis, lorsqu'ont été utilisées des quantités de sang égales à deux fois la masse sanguine, la chute devient beaucoup plus lente ; le taux va bientôt se maintenir en plateau pour une valeur égale à la moitié du taux initial.

En effet, plus la bilirubine s'abaisse, plus le rendement diminue, car les quantités soustraites sont de plus en plus faibles et finissent par s'équilibrer avec celles apportées par les tissus. Mieux vaut alors s'arrêter.

Cet arrêt est suivi d'une réascension rapide dans la première demi-heure, plus lente dans la seconde, très lente après une heure.

C'est pourquoi la technique idéale consiste à effectuer cette intervention en deux temps séparés par une intervention de 30 minutes à 1 heure.

Ainsi pratiquée, l'exsanguino-transfusion de drainage constitue un acte remarquablement bien supporté : parmi les trois décès que nous avons cité, l'un d'eux, nous l'avons vu, était dû à une hémorragie méningée, le second imputable à une grande prématurité et seul le troisième peut être attribué à cette intervention, mais il faut rappeler qu'il s'agissait d'un enfant très atteint.

Cette remarquable tolérance permet d'élargir encore les indications de l'accouchement prématuré provoqué et d'éviter ainsi un nombre supplémentaire de morts in utero.

2. Les autres essais de traitement

Nous ne les avons pas appliqués, leur efficacité étant des plus incertaines :

- La cortisone est, plus encore que chez la mère, d'une utilité discutable. Il ne semble pas qu'elle agisse sur l'hyperbilirubinémie, mais peut-être a-t-elle une action stimulante sur l'état général et un rôle protecteur de la cellule hépatique.
- L'acide glycuronique a été préconisé par Danoff avec un certain succès, mais ses résultats n'ont pas été confirmés par les autres auteurs.
- Il en va de même pour les extraits de foie lyophilisés.
- Enfin signalons que récemment Cremer, puis Mellone ont proposé l'action de la lumière qui dénature rapidement la bilirubine.

Tels sont les problèmes posés par l'hyperbilirubinémie. Il va de soi que la bilirubine dont nous parlons est la bilirubine indirecte, qui signe le caractère hémolytique de la maladie. Dans de

rares cas toutefois, il nous est arrivé de rencontrer également des taux assez faibles mais dosables de bilirubine directe : le mécanisme de cette rétention est mal connu.

Quant à l'ictère de type obstructif, signalé par de nombreux auteurs, il apparaît comme rare. Nous n'en avons pas rencontré de cas avec traduction clinique.

De plus, une partie de la bilirubine indirecte se trouve solubilisée avec le temps et est capable de faire apparaître une fausse réaction directe.

Dans le service, une telle erreur a été évitée en utilisant la méthode de la « bilirubine-minute » proposée par Revol et Jouvenceaux ; de cette façon la bilirubine directe nous est apparue très rarement et à des taux toujours très faibles.

Nous n'envisagerons pas ce problème de la surveillance ultérieure au-delà des limites dans lesquelles nous avons surveillé les enfants. Il faut toutefois en dire qu'une anémie secondaire peut s'observer au cours des deux premiers mois. Tous les enfants sortis du service ont été revus à l'âge de un mois par le Centre de Transfusion sanguine. Jouvenceaux, sur 342 enfants vus à cet âge a été amené à pratiquer 19 transfusions.

Enfin nous avons recherché les anticorps dans le lait maternel.

Nous n'en avons pas rencontré dans la maladie hémolytique Rh (alors qu'ils ont été observés quelquefois dans la maladie hémolytique ABO).

Rappelons que Pigeaud limite aux formes majeures les contr'indications à l'allaitement.

En règle générale, les mères d'enfants atteints peuvent donc allaiter leur enfant.

RESULTATS ET CONCLUSIONS

Ainsi en 6 ans, la maladie hémolytique a retenti dans le service de la façon suivante : sur 8.801 femmes, 63 cas d'incompatibilité fœto-maternelle ont été dépistés : 46 concernaient le facteur Rh, 17 étaient de type ABO.

A) Nous en rappellerons brièvement le bilan global

1. LA MALADIE HÉMOLYTIQUE Rh.

Les cas se sont répartis de la façon suivante.

a) *Mortalité pré et postnatale* (12 cas) :

- 5 morts in utero ;
- 4 morts à la naissance ou quelques minutes après ;
- 3 décès au cours des 48 premières heures, dont deux ne sont pas directement imputables à la maladie, ce qui fausse le pourcentage de mortalité globale (26 %) et fait retenir comme plus valable le chiffre de 21,7 % (10 morts pour 46 cas).

b) *34 enfants ont survécu* (74 %).

Parmi ceux-ci :

- 11 ont guéri spontanément sans traitement (soit 24 %) ;
- 23 ont subi une exsanguino-transfusion (50 %) ;
dont 16 précoces parmi lesquelles 5 ont été répétées et 7 tardives qui nécessiterent une seule fois la répétition.

Au total, ces 34 enfants ont tous présenté des suites simples.

2. LA MALADIE HÉMOLYTIQUE ABO.

Nos 17 cas sont ceux auxquels l'exsanguino-transfusion de drainage a été appliquée. Dans ces 17 cas, les suites ont toujours été simples, y compris celui où une erreur de groupage dut faire répéter l'intervention sans qu'aucune complication en résulte.

On peut donc en conclure :

- que la prévention de la maladie est impossible. Actuellement seul l'accouchement prématuré provoqué paraît capable d'éviter les accidents survenant en fin de grossesse. Il a permis au moins trois sauvetages certains d'enfants très atteints.
- que le traitement des enfants nés vivants est par contre particulièrement satisfaisant : un seul décès (sur 42 exsanguino-transfusions) peut lui être imputé et il s'agissait d'un enfant présentant une forme grave.

B) Les résultats éloignés

Nous ne possédons pas tous les résultats éloignés des quarante exsanguino-transfusions suivies de succès qui ont été pratiqués dans le service. Nous nous sommes heurtés à certaines difficultés pour entrer en contact avec les familles, de sorte que nous n'avons pu retrouver que 22 de nos anciens petits malades. Il serait trop long de faire part de ces résultats dans le détail, d'autant plus qu'ils sont unanimement excellents.

1. POUR LA MALADIE HÉMOLYTIQUE Rh (13 réponses) :

- 12 ne comportent que de très bons résultats et les enfants dont il s'agit sont en tous points comparables à des enfants normaux.
- Il nous faut seulement signaler que les parents de l'enfant de l'observation N° 22 nous font remarquer que celui-ci est « nerveux » et présente un sommeil « agité ». On ne peut pas dire qu'il s'agisse là de véritables séquelles comme nous le mentionnons dans notre tableau récapitulatif dans un seul souci d'abréviation.

2. POUR LA MALADIE HÉMOLYTIQUE ABO (9 réponses) :

- 7 résultats excellents.
- Des « séquelles » analogues à celles que nous avons noté plus haut sont retrouvées chez un de ces enfants.
- Tandis que chez un autre les parents signalent l'existence de « convulsions » au cours de la première enfance, actuellement guéries, sans qu'il nous ait été possible d'obtenir davantage de précisions.

En conclusion, il apparaît de façon évidente que de bons résultats ont été obtenus en matière de maladie hémolytique et que tous les éléments mis en œuvre, depuis le groupage systématique de la consultation du troisième mois jusqu'à la dernière exsanguino-transfusion de drainage qui permet de juguler l'hyperbilirubinémie, ont joué un rôle dans ces résultats.

Certes les connaissances actuelles ne permettent pas encore d'empêcher la maladie d'apparaître, certes nombre de morts in utero sont encore inévitables, c'est la raison pour laquelle nous tenons à rappeler pour conclure ce qui nous paraît être la condition essentielle de la lutte contre la maladie hémolytique, c'est-à-dire la nécessité absolue de la centralisation de tous les éléments du diagnostic comme du traitement, centralisation que seule un grand service obstétrical peut assurer d'une façon pleinement satisfaisante.

Vu :

Le Doyen,
H. HERMANN

Vu :

Le Président de la Thèse,
A. GUICHARD.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 3 Décembre 1962.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN F.-H. Jr, DIAMOND L.-K. — Erythroblastosis. fetalis. *New Engl. J. Med.*, 257, 659, 761, 705, 1957.
- ALLEN F.-H. Jr, DIAMOND L.-K., JONES A.-R. — Erythroblastosis fetalis. IX. Problems of stillbirth. *New Engl. J. Med.*, 251, 453, 1954.
- ALLEN F.-H. Jr, DIAMOND L.-K., VAUGHAN V.-C. — Erythroblastosis fetalis. Prognosis in relation to history, maternal titer and lenght of fetal gestation. *Pediatrics*, 6, 441, 1950.
- Erythroblastosis fetalis : prevention of kernictérus : *Am. J. Dis. Child.*, 80/5 : 779, 791, 1950.
- Erythroblastosis fetalis : the value of blood from female for exchange transfusion : *New-England J. Med.*, 241, 27, 799-806, 1949.
- Erythroblastosis fetalis : Further observations of kernictérus ; *Pediat.* 6/5 (706-716), 1950.
- BANSSILLON E. et REVOL L. — L'importance du facteur Rh dans les transfusions en obstétrique. *J.M.L.*, p. 741, 20 oct. 1947.
- BESSIS M. — Etudes statistiques (cliniques et sérologiques) sur 50 familles atteintes de maladie hémolytique du nouveau-né. *Revue d'hémat.*, 1, 167, 1946.
- La maladie hémolytique du nouveau-né. *Masson, édit.*, Paris, 1947.
- BOREAU Th., DAVID G. — La maladie hémolytique périnatale. *Rev. du praticien*, 8, 1, 55, 1958.
- BORUM A., LOYD H.-O., TALBOT T.-R. — Possible fetal hemorrhage into maternal circulation : report of two cases. *J.A.M.A.*, 164, 1087, 1957.
- BROCHIER A., REVOL L., GRENOT P. et VIALLET H. — La maladie hémolytique du nouveau-né ; données nouvelles apportées par la découverte du facteur Rhésus. *Réunion Lyon de Pédiat.*, 9 nov. 1947, et *Rev. mensuelle de Péd.*, p. 239, avril 1948.
- CALVIN M., EVANS R., BEHRENDT V., CALVIN G. — Rh antigen and haptén. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 61, 416, 1946.
- CANNELL D.-E., VAN WICK D.-J., GILLIES J.-D.-M. — Hormone therapy and the Rh-factor. *Am. J. Obst. Gyn.*, 73, 1187, 1957.
- CARTER B.-B. — Rh haptén : its preparation, assay and nature. *J. Immunol.*, 61, 1, 1949.

- CHOWN B., LEWIS M. — ABO and Rh antigens of fetuses of about 45 and 55 days. *Canad. Med. Ass. J.*, 58, 504, 1948.
- CREMER R.-J., PERRYMAN P.-W., RICHARDS D.-H. — Influence of light of the hyperbilirubinemia of infants. *Lancet*, 7030, 1094, 1958.
- DANOFF S., BOYER A., HOLT E. — The treatment of hyperbilirubinemia of the newborn with sodium glucuronate. *Pediatrics*, 23, 570, 1959.
- DAVID G. — Les anasarques fœto-placentaires par incompatibilité sanguine. Problèmes physiopathologiques et premiers résultats thérapeutiques. *Gynéc. et Obst.*, 57, 362, 1958.
- DAVIDSOHN I., STERN K., MACKVECIUTE M. — Relationship of the ABO system to Rh sensitization in pregnancy. *Proc. 6th congress Internat. Soc. Blood Transf.* Boston, 1956. Karger éd., Basel, New-York, 1968.
- DA COSTA E.-J., GERBIE A.-B., POTTER E.-L. — Cortisone and erythroblastosis. *Obst and Gynec.*, 3, 131, 1954.
- DIAMOND L.-K. — Medical progress : clinical importance of the Rh blood type. *New Engl. J. M.*, 232, 447, 1945 et 232, 475, 1945.
- DIAMOND L.-K., ALLEN F.-H. Jr, THOMAS W.-O. — Erythroblastosis fetalis ; treatment with exchange transfusion. *New Engl. J. Med.*, 244, 39, 1951.
- DYER L., SMITH R.-C., DENT J., DERBES V., DAVENPORT J. — Use of cortisone in the prevention of erythroblastosis in infants of Rh- sensitized mothers. *Am. J. Obst. Gyn.*, 1084, 1955.
- FADEL E.-J., CARRASCO E.-D., SIMMERING J.-B. — Feto-maternal transfusion with consequent neo-natal anemia. *Am. J. Clin. Path.*, 31, 530, 1959.
- GABRIEL H. — La maladie hémolytique péri-natale. Thèse, Lyon, 1954.
- GABRIEL H., JOUVENCEAUX A. — La disparition pratique de l'ictère nucléaire au cours et en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né. XVII^e Congrès Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue française, Marseille, 1957.
- GAUCHERAND J., REVOL L., JOUVENCEAUX A. — A propos de deux sauvetages acrobatiques de maladies hémolytiques du nouveau-né. Plaidoyer en faveur de l'accouchement prématuré provoqué. *Montpellier médical*, 9, 1039, 1952.
- GUNSON H.-H. — Neonatal anemia due to fetal hemorrhage into the maternal circulation. *Pediatrics*, 20, 3, 1957.
- HEDENSTEDT S., NAESLUND J. — Investigations of the permeability of the placenta with the help of elliptocytes. *Acta med. Scand.* (Suppl. 170), 126, 1946.
- JOUVENCEAUX A. — Deux aspects de l'exsanguino-transfusion du nouveau-né. III^e Congrès Nat. Transf. Sang., Lyon, 1960. Masson, éd., Paris, 1961.

- Détection des modifications quantitatives des anticorps anti-Rh au cours de la grossesse. III^e Congrès Nat. Transf. Sang., Lyon, 1960. Masson, éd., Paris, 1961.
- JOUVENCEAUX A., BRIZARD C.-P., REVOL L. — La courbe d'hyperbilirubinémie dans la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rh. II^e Congrès Nat. Transf. Sang., Bordeaux, 1956. Delmas éd., Bordeaux, 1958.
- JOUVENCEAUX A., BRIZARD C.-P., MICHAUD D., REVOL L. — Le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né, due au facteur Rh. *Transfusion*, 1, 4, 378, 1958.
- JOUVENCEAUX A., BRIZARD C.-P., REVOL L. — Prévention et traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né, liée au facteur Rhésus. *Rev. Lyon Méd.*, 10, numéro spécial, 367, 1961.
- JOUVENCEAUX A., REVOL L. — A propos du traitement et de la surveillance de la maladie hémolytique du nouveau-né. Micro (et macro) méthode de dosage de la bilirubine. *Presse Méd.*, 64, 1440, 1957.
- JOUVENCEAUX A., MICHAUD D. — Problèmes posés par l'incompatibilité Rh fœto-maternelle, Masson éd., Lyon 1961, 6, 7, 10-13, 62-65, 129, 157.
- KELSALL G.-A., VOS G.-H. — Premature induction of labour in the treatment of haemolytic disease of the newborn. *Lancet*, ii, 161, 1955.
- KRIVIT W. — The effect of cortisone and A.C.T.H. on chromium 51 red blood survival in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Dis. Children*, 96, 4, 529, 1958.
- LACOMME M. — L'exsanguino-transfusion dans la maladie hémolytique du nouveau-né. *Thérapie IV*, 4, 149-153, 1949.
- Sur le traitement de l'incompatibilité sanguine Rh. *Minerva Ginecologia*, 6, 9, 15, 1954.
- Sur l'incidence de l'ictère nucléaire au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né suivant la thérapeutique mise en œuvre. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 139, 437, 1955.
- LACOMME M., BOREAU T., LECONTE DES FLORIS C. — Essai de la corticothérapie dans la prévention de la mort in utero au cours d'incompatibilités sanguines fœto-maternelles du groupe Rh. *Gynéc. et Obst.*, 57, 237, 1958.
- LÉVINE P. — Role of iso-immunization in transfusion accidents in pregnancy and in erythroblastosis fetalis. *Am. J. Obst. Gyn.*, 42, 165, 1941.
- The influence of the ABO system on Rh haemolytic disease. *Human Biology*, 30, 1, 14, 1958.
- LEWIS S., MAYER M. — Essai d'inhibition de la formation d'anticorps par substitution de gamma globulines. Principes de la méthode et premiers résultats. *Presse Méd.*, 69, 3, 105, 1961.

- LUST M., ANTOINE H., MASURE R., C. DE RUDDER. — Anémie néonatale intense par hémorragie fœtale dans la circulation maternelle. 8^e journée d'études sur le nouveau-né et le nourrisson, Paris, 1957.
- LYONNET R., JOUVENCEAUX A. — Provocation de l'accouchement en cas d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle. *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 6, 643, 1954.
- MAGNIN P., NOTTER A., JOUVENCEAUX A. — Accidents maternels graves au cours d'une iso-immunisation au facteur Rh. *J. Méd. Lyon*, 439, 20 mai 1958.
- MARTIN P. — 11 observations d'immunisation anti-Rhésus post-transfusionnelles. Thèse, Lyon, 1960.
- MELLONE O. — Treatment of the hyperbilirubinemia of the newborn by intensive illumination. *Rev. Ass. Paul. Med.*, 57, 47, 1960.
- MELLONE O., CERRUTI F., MASPES V. — Acute anemia of the newborn caused by fœtal hemorrhage into the maternal circulation. *Brazil Rev. Paul. de Medicina*, 54, 307, 1959.
- MENGERT W.-F., RIGHTS C.-S., BATES C.-R. Jr, REID A.-F., WOLF G.-R., NABORS G.-C. — Placental transmission of erythrocytes. *Am. J. Obst. et Gyn.*, 69, 678, 1955.
- MOLLISON P.-L. — The survival of erythrocytes in hemolytic disease of the newborn. *Arch. Dis. Childh.*, 18, 161, 1943.
- Further studies on the removal of incompatible red cells from the circulation. *Proc. 7th congress Int. Soc. Blood Transf.*, Rome, sept. 1958, Karger éd., Basel : New-York, 1959.
- MURRAY S. — The effect of Rh genotypes on severity in haemolytic disease of the newborn. *Brit. J. Hoemat.*, 3, 143, 1957.
- NAESLUND J. — Investigations into the permeability of the placenta with the help of, among, other things, the determination of blood groups, corpuscles labelled with radioactivity and elliptocytes. *Nord. Med. (Hygie a)*, 29, 589, 1952.
- NAESLUND J., NYLIN G. — Investigation on the permeability of the placenta with the aid red blood corpuscles tagged with radioactive phosphorus. *Acta Med. Scand.* (Suppl. 170), 390, 1946.
- PEHU M., BROCHIER A. — L'ictère grave familial du nouveau-né. Impr. du Salut, Lyon, 1942.
- PIGEAUD H., GABRIEL H. — Interruption prématurée thérapeutique de la gestation en cas d'immunisation anti-Rh. *Gyn et Obst.*, 54, 2, 202, 1955.
- Le traitement de la maladie hémolytique périnatale. *Pédiatrie*, 13, 3, 251, 1958.
- PIGEAUD H., NEUMANN E., CONTI C. — Un signe radiologique nouveau mis en évidence au voisinage du terme chez les fœtus de mères présentant une iso-immunisation anti-Rh. *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. Langue française*, 11, 376, 1959.

- PIGEAUD H., REVOL L., GARMIER R., FAVRE-GILLY J., GABRIEL H. — Fibrinolyse chez une femme présentant une grossesse arrêtée et une incompatibilité Rh ; mort de la malade par hémorragie incoercible. *Bul. Soc. Gyn. et Obst.*, 3, 649, 1951.
- PIGEAUD H., DUMONT M., NEUMANN E. et BLANC P. — Ascite chez un nouveau-né atteint d'Erythroblastose. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obs. Langue française*, 4, 391-392, 1952.
- RACE R.-R., SANGER R. — Blood groups in man. Blackwell scientific public, Oxford, 1950.
- REVOL L. — Deux cas de sauvetage acrobatique de maladie hémolytique du nouveau-né. Plaidoyer en faveur de l'accouchement prématuré. *Montpellier, réunion d'inauguration du Centre de Transfusion*, mai 1952.
- REVOL L. et JOUVENCEAUX A. — La courbe de bilirubinémie dans la maladie hémolytique par incompatibilité Rh. *Bull. Soc. Royale Belge Gyn. et Obst.*, 26, 421, 1956.
- REVOL L., VIALLET H. — Considérations sur 20 cas de maladie hémolytique du nouveau-né, traités par des transfusion de sang Rh-négatif. *Lyon Méd.*, N° 32-33, pp. 61 et 97, 1949.
- ROSSIER A. — Anémies du nouveau-né par hémorragies dans la circulation maternelle. *Sem. Hôp. Paris Ann. Pédiat.*, 42-43, 2164, 1958.
- SCHILLER J.-G. — Shock in the newborn caused by transplacental hemorrhage from fetus to mother, *Pediatrics*, 20, 7, 1957.
- STERN K., DAVIDSOHN I., MASAITIS L. — Experimental studies on Rh-immunization. *Am. J. Clin. Path.*, 26, 833, 1956.
- VAN BOLHUIS J.-H. — Le rôle du placenta et d'autres organes dans la maladie hémolytique du nouveau-né causée par l'antagonisme Rh. *Rev. d'Hémat.*, 5, 482, 1950.
- VAN LOGHEM J.-J., SPAANDER J. — L'influence de l'incompatibilité du système ABO sur l'antagonisme Rh. *Rev. d'Hémat.*, 3, 276, 1948.
- VAUGHAN V.-C., III. — Management of hemolytic disease of the newborn infant., *J. Pédiat.*, 54, 586, 1959.
- VIALLET H. — Le facteur Rhésus. Son rôle en pathologie. Thèse Lyon, 1948.
- WALKER A.-H.-C. — Liquor amnii studies in the prediction of haemolytic disease of the newborn. *Brit. M. J.*, 11, 376, 1957.
- WALKER W., MURRAY S., RUSSEL J.-K. — Induction of labour to prevent recurrent stillbirth due to haemolytic disease of the newborn. *Lancet*, 1, 348, 1957.
- WALKER W., MURRAY S., RUSSEL J.-K. — Stillbirth due to haemolytic disease of the newborn. *J. Obst. Gyn. British empire*, 64, 573, 1957.
- WALKER R.-K. — Intentional immunizations against the antigen D. *J. Lab. Clin. Med.*, 34, 270, 1949.

- WHEELER W.-E., AMBUEL J.-P. — The efficient use of exchange transfusion in the treatment of erythroblastosis. *Pediatric clinic North America*, p. 383, May 1957.
- WIENER A.-S. — Cortisone therapy in Rh incompatibility. *J.A.M.A.*, 155, 63, 1954.
- WIENER A.-S., GORDON E.-B. — Simple method of preparing anti-Rh serum in normal male donors. *Am. J. Clin. Path.*, 17, 67, 1947.
- WIENER A.-S., UNGER L.-J. — Competition of antigens in iso-immunization by pregnancy. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 58, 133, 1945.
- ZUELZER W.-W., KAPLAN E. — ABO heterospecific pregnancy and hemolytic disease. *Am. J. Dis. Child.*, 88, 158, 179, 307 et 319, 1954.

